

Triphenyltetrazoliumchlorid - Reaktion und cyclische vinyloge α -Ketole

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs - Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peter Wittstock
aus Berlin

Berlin 1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549013_0010

Triphenyltetrazoliumchlorid - Reaktion und cyclische vinyloge α -Ketole

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs - Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peter Wittstock
aus Berlin

Berlin 1976



1. Gutachter: Prof. Dr. H. Möhrle

2. Gutachter: Prof. Dr. K. Rehse

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Juli 1976

FÜR INGRID

Die vorliegende Arbeit entstand auf
Anregung und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Hans Möhrle
am Institut für Pharmazie der Freien
Universität Berlin.

Herrn Prof. Dr. H. Möhrle danke ich
für die Überlassung des Themas und die
vielseitige Förderung und Unterstützung.

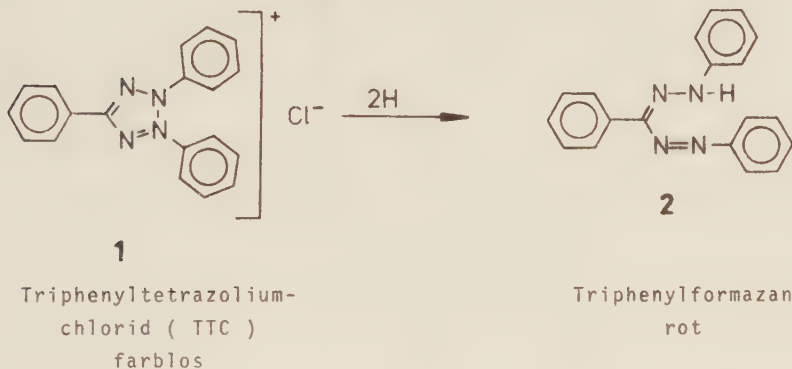
INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung und Problemstellung	1
A) Wahl der Modellsubstanzen	7
1. Allgemeine Darstellung vinyloger Fünfring- α -Ketole	8
2. Darstellung von 2-Benzyl-4-hydroxy-2-cyclo- penten-1-on (9)	10
3. Darstellung von 4-Hydroxy-2,3-diphenyl-2-cyclo- penten-1-on (10) und 4-Hydroxy-2,3-dimethyl- 2-cyclopenten-1-on (11)	15
B) Darstellung der bei der Dehydrierung von Modell- ketolen mit Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) erwarteten Oxidationsprodukte 9a , 10a und 11a	20
C) Reaktionsbedingungen bei der Dehydrierung mit TTC	24
1. Umsetzung von 9 mit TTC	25
2. Umsetzung von 10 und 11 mit TTC	27
3. Prüfung der Stabilität der Modellketole in alkalischem Medium	28
4. Stabilität der Modelldiketone in alkalischem Medium	29
5. Vergleich der TTC-Ansätze von 10 und 10a mit einem Ansatz von TTC und quartärer Base ohne Substrat	30

6. Vergleich der TTC-Ansätze von 9 und 9a sowie 11 und 11a mit einem Ansatz von TTC und quar- tärer Base ohne Subtrat	31
7. Stabilitätsprüfung von TTC in verschiedenen polaren Lösungsmitteln	32
8. Umsetzung der Modellketole 9, 10 und 11 mit TTC unter modifizierten Standardbedingungen	36
9. Umsetzung von Allethrin® mit TTC	37
D) Deutung der Versuche	41
E) Strukturaufklärung des Homologisierungsproduktes aus 3,20-Dioxo-4-pregnen-21-säure (5) mit Diazo- methan in methanolischer Lösung	47
F) Zusammenfassung	67
G) Beschreibung der Versuche	71
H) Literaturverzeichnis	133

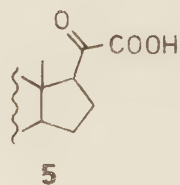
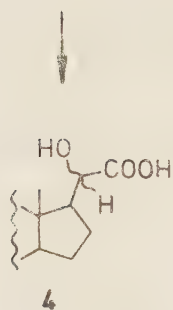
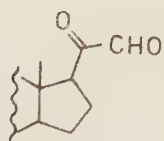
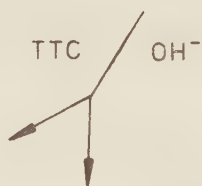
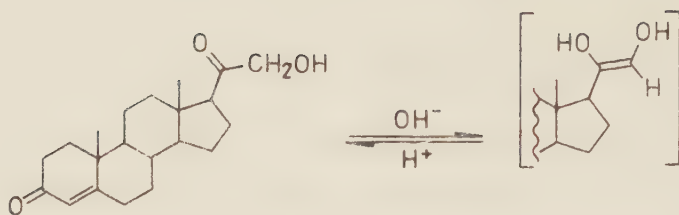
E I N L E I T U N G U N D P R O B L E M S T E L L U N G

Triphenyltetrazoliumchlorid (abgekürzt TTC) hat in den letzten Jahren Bedeutung erlangt, da dieser Redoxindikator eine relativ große Spezifität in Bezug auf das Substrat aufweist und ungewöhnlicherweise in seiner reduzierten Form gefärbt ist. Somit eignet sich dieses Reagenz besonders zum Nachweis und zur photometrischen Bestimmung geringer Mengen reduzierender Verbindungen.



Vorzugsweise werden solche Stoffe durch TTC dehydriert¹⁾, die entweder eine Endiol-Struktur aufweisen oder in alkalischem Medium eine "Endiol-Form" ausbilden können. Auch bei α -Ketolestern, die gleichzeitig verseift werden, ist der qualitative Nachweis

1) A.W. Nineham, Chem.Rev. **55**, 355 (1955)

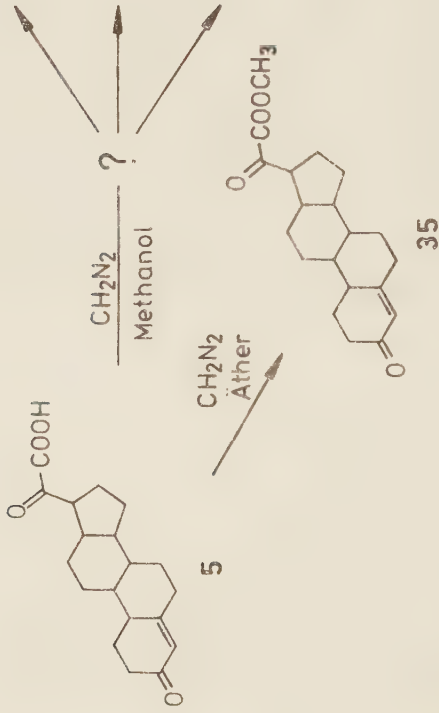
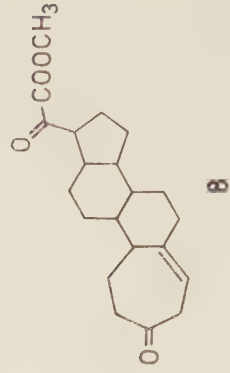
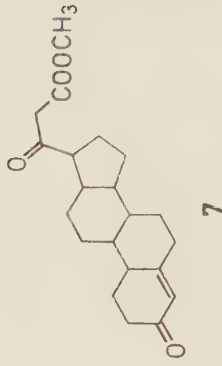
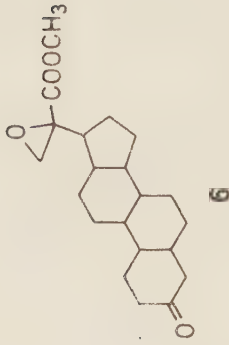


oder die quantitative Bestimmung über das Triphenylformazan möglich, wie die Ermittlung des Gehalts von α -Ketolsteroid-acetaten im Europäischen Arzneibuch zeigt.

Bei Desoxycorticosteron (**3**) wurde die Reaktion untersucht und festgestellt, daß der Verlauf von der Reihenfolge der Reagenzienzugabe abhängt. Wird **3** zuerst mit TTC versetzt und darauf der Ansatz alkalisiert, so läuft die Reaktion vermutlich über das entsprechende Endiol zum epimeren Hydroxycarbonsäuregemisch **4**. Gibt man hingegen **3** in eine alkalische Lösung von TTC (inverser Ansatz), so wird als Endprodukt nur die α -Ketocarbonsäure **5** erhalten²⁾. **5** reagiert mit ätherischer Diazomethanlösung erwartungsgemäß zum Methylester **35**, wogegen in methanolischer Lösung ein anderes Produkt entsteht, das nach dem Massenspektrum und der Elementaranalyse eine zusätzliche CH_2 -Gruppe enthalten muß³⁾. Grundsätzlich kommen für dieses Reaktionsprodukt drei Strukturen in Betracht, das Epoxid **6**, die β -Dicarbonylverbindung **7** und das Ring-A-Erweiterungsprodukt **8**.

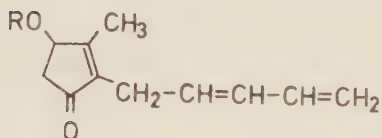
2) D. Schittenhelm, Dissertation Tübingen 1968

3) H. Möhrle und D. Schittenhelm, Pharm.Ztg. **112**, 1400 (1967)

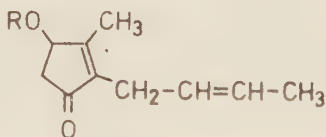


Auf Grund bisheriger Untersuchungen wurde dem Homologisierungsprodukt zunächst die Struktur **7**, später jedoch die eines Epoxids **6** zugeschrieben³⁾, ohne daß eine vollständige Beweisführung gelang.

In der Natur kommen relativ häufig cyclische, vinyloge α -Ketolverbindungen vor, z.B. in Form von Estern in einigen Chrysanthemum-Arten, als Pyrethrine und Cinerine⁴⁾.



Pyrethrine



Cinerine

R = Chrysanthemumsäure

4) R. Wegler, Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1970)

Auch als Zwischenprodukte bei verschiedenen Prostaglandin-synthesen spielen vinyloge α -Ketole eine Schlüsselrolle⁵⁻⁷⁾. Es erhob sich daher die Frage, ob das Vinylogieprinzip im Hinblick auf eine positive TTC-Reaktion Gültigkeit besitzt.

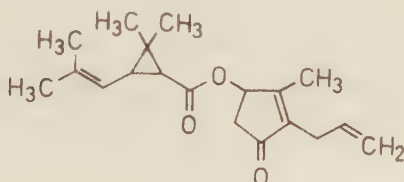
Ziel der Arbeit war es daher:

- I) Cyclische, vinyloge α -Ketolverbindungen darzustellen, auf TTC-Aktivität zu prüfen und gegebenenfalls den Reaktionsmechanismus zu klären.
- II) Eine endgültige Ermittlung der Struktur des Reaktionsproduktes der α -Ketocarbonsäure **5** mit Diazomethan in methanolischer Lösung herbeizuführen.

-
- 5) M. Miyano, C.R. Dorn und R.A. Mueller, J.Org.Chem. **37**, 1810 (1972)
 - 6) F.S. Alvarez, D. Wren und A. Prince, J.Am.Chem.Soc. **94**, 7823 (1972)
 - 7) Ch.J. Sih, R.G. Salomon, P. Price, G. Peruzzoti und R. Sood, Chem.Comm. **1972**, 240

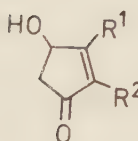
A Wahl der Modellsubstanzen

Auf der Basis der Pyrethrine wurden zahlreiche synthetische Insektizide entwickelt, von denen z.B. "Allethrin" 1950 auf den Markt gebracht wurde.



Allethrin®

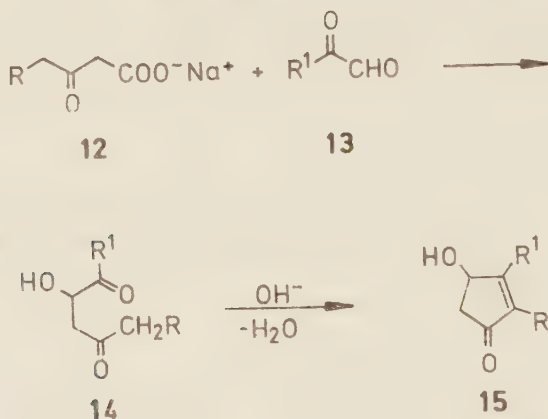
Von dieser Verbindung ausgehend wurden einfache, substituierte, cyclische α -Ketole ausgewählt und die Cyclopentenolone **9**, **10** und **11** synthetisiert.

	Substanz	R¹	R²
	9	-H	-CH ₂ -C ₆ H ₅
	10	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅
	11	-CH ₃	-CH ₃

Tab. 1:

1. ALLGEMEINE DARSTELLUNG VINYLOGER FÜNFRING- α -KETOLE

Die Synthese der alkoholischen Komponente von natürlichen Pyrethrinen bzw. synthetischen Pyrethroiden und deren Homologen ist von verschiedenen Arbeitsgruppen beschrieben worden^{8, 9)}. SCHECHTER und Mitarb.¹⁰⁾ erarbeiteten eine allgemein gangbare Synthesevorschrift dieser Verbindungsklasse. Es werden die Alkalisalze geeigneter α -Ketocarbonsäuren (**12**) mit entsprechend substituierten Glyoxalen (**13**) in schwach alkalischer wässriger Lösung (pH 8) unter quasi physiologischen Bedingungen kondensieren.



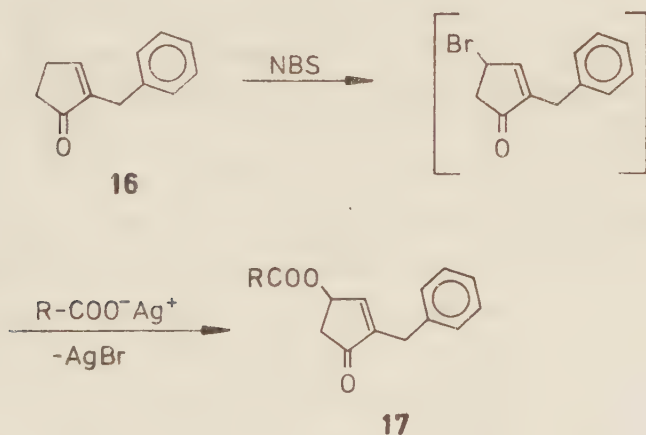
8) L. Crombie, P. Hemseley und G. Pattenden, J.Chem.Soc.C **1969**, 1016

9) M. Vandewalle und E. Madeleyn, Tetrahedron **26**, 3551 (1970)

10) M.S. Schechter, N. Green und F.B. La Forge, J.Am.Chem.Soc. **71**, 3165 (1949)

siert. Die entstehenden Hydroxyketone (**14**) cyclisiert man anschließend in natronalkalischer Lösung zu den Ketoalkoholen (**15**)¹¹⁾.

ELLIOTT und Mitarb.¹²⁾ haben ausgehend von 2-Benzyl-2-cyclopenten-1-on (**16**) durch Allylbromierung nach ZIEGLER und Mitarb.¹³⁾ mit N-Bromsuccinimid und anschließender Behandlung des Halogenderivats mit dem Silbersalz der Chrysanthemumsäure neue pyrethrinanalogue Verbindungen dargestellt, die als "Nor-Rethrine" (**17**) bezeichnet werden. Die Ausbeuten dieser Synthesen liegen zwischen 20 und 30 Prozent.



11) H. Hunsdiecker, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **75**, 455 (1942)

12) M. Elliott, N.F. Janes und M.C. Payne, J.Chem.Soc.C **1971**, 2548

13) K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaf, W. Schuhmann und E. Winkelmann, Justus Liebigs Ann.Chem. **551**, 80 (1942)

2. DARSTELLUNG VON 2-BENZYL-4-HYDROXY-2-CYCLOPENTEN-1-ON (9)

Ausgangspunkt der Synthese von **9** war 2-Benzylidencyclopentan-1-on (**18**) das durch Kondensation von Benzaldehyd mit Cyclopentanon nach PHILLIPS und MENTHA¹⁴⁾ dargestellt wurde. Durch Umlagerung in chlorwasserstoffgesättigtem 2-Methoxyäthanol bildete sich **16**, das als Öl gewonnen und als Oxim (**16a**) charakterisiert werden konnte.

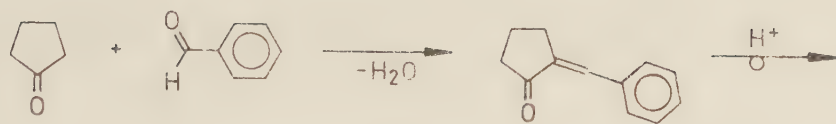
In Anlehnung an die Synthese von ELLIOTT und Mitarb.¹²⁾ wurde **16** mit N-Bromsuccinimid bromiert. Nach Umsetzung des Halogenderivats **19** mit Silberacetat erhielten wir ein Gemisch, das aus ungesättigtem Keton **16** und verestertem Ketol **20** bestand. Durch Vakuumdestillation konnte der Ester **20** nicht analysenrein dargestellt werden.

Die saubere Isolierung von **20** gelang mit Hilfe der diskontinuierlichen multiplikativen Verteilung¹⁵⁾, so daß die Substanz in reiner Form gewonnen und als Oxim **21** charakterisiert werden konnte. Die Verseifung von 4-Acetoxy-2-benzyl-2-cyclopenten-1-on (**20**) gelang durch Behandeln mit verdünnter Schwefelsäure und lieferte in guten Ausbeuten das Ketol **9**, welches in Reinsubstanz und als Oxim **22** charakterisiert wurde.

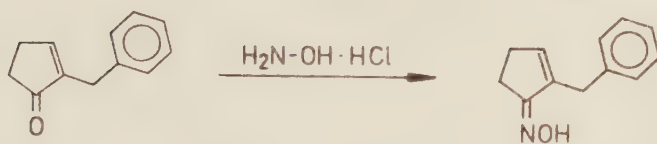
14) A.P. Phillips und J. Mentha, J.Am.Chem.Soc.

78, 140 (1956)

15) E. Hecker, Verteilungsverfahren im Laboratorium, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße (1955)

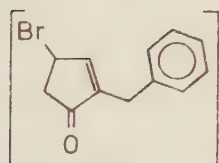


18

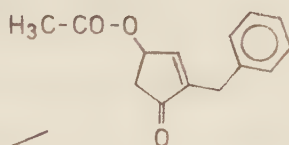
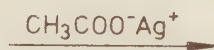


16

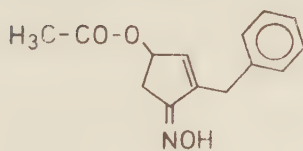
16a



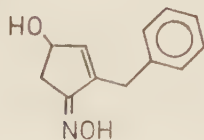
19



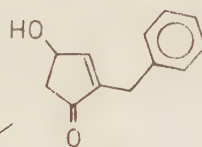
20



21



22



9

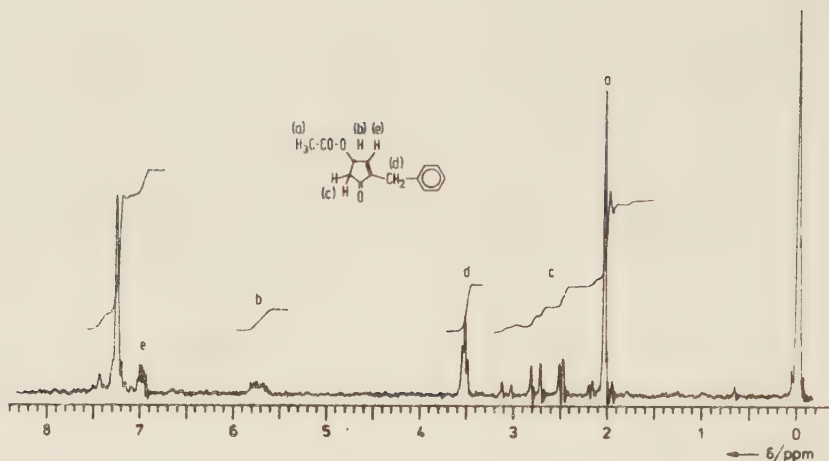


Abb. 1: ^1H -NMR von **20** (CDCl_3)

Das ^1H -NMR-Spektrum von **20** registriert die Protonen der Ester-methylgruppe (a) als scharfes Singulett bei $\delta = 2.05$ ppm. Die alicyclischen Protonen C-4 (b) und C-5 (c) zeigen auf Grund der stereochemischen Verhältnisse das Aufspaltungsmuster eines ABX-Spektraltyps. Es erscheint das zu dem Proton an C-4 (b) trans-ständige Proton der Methylengruppe an C-5 durch diese und die geminale Kopplung als doppeltes Dublett mit den Zentren bei 2.18 und 2.50 ($J_{\text{trans}} = 2.5$ Hz). Das cis-ständige Proton tritt durch die gleiche Kopplung als Doppeldublett mit den Zentren bei 2.77 und 3.08 ($J_{\text{cis}} = 6$ Hz) auf. Die benzyli-schen Protonen (d) erscheinen erwartungsgemäß als angenähertes Triplet bei 3.53. Das Proton (b) wird als X-Teil in Form ei-

nes Multipletts bei 5.71 wiedergegeben und das olefinische Proton (e) ebenfalls als Multiplett bei 6.98. Das Singulett bei 7.26 zeigt die aromatischen Protonen an.

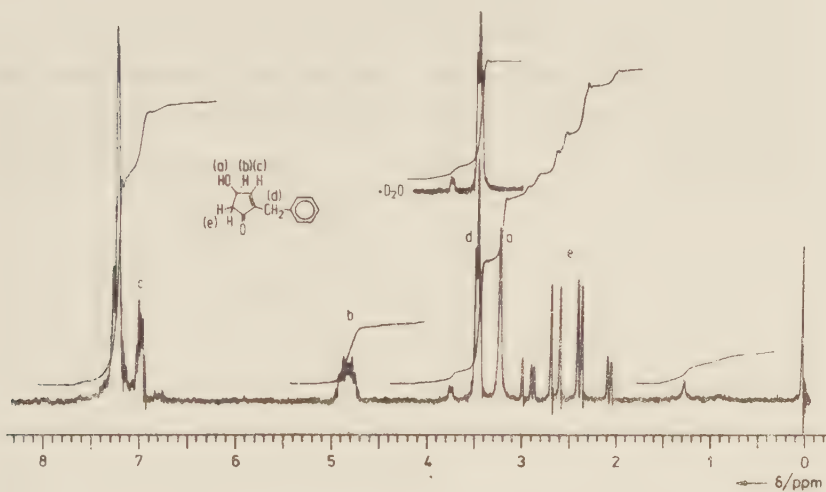


Abb. 2: ^1H -NMR-Spektrum von **9** (CDCl_3)

Das Spektrum der geringfügig verunreinigten Substanz **9** zeigt die doppelten Dubletts der Methylenprotonen an C-5 mit den Zentren bei 2.07 ppm und 2.39 ($J_{\text{trans}} = 2.5 \text{ Hz}$) sowie bei 2.64 und 2.95 ($J_{\text{cis}} = 5.0 \text{ Hz}$). Das austauschbare alkoholische Proton (a) wurde als Singulett bei 3.23 registriert und die benzyllischen Protonen (d) erscheinen nahezu gleich wie in dem Spektrum von **20** (s. Abb. 1) als angenähertes Triplet bei 3.46. Dagegen erscheint das breite Signal des Protons an C-4 (b) durch

den Verlust der Esterfunktion zu höherem Feld verschoben als Multiplett mit dem Zentrum bei 4.84. Keine Änderung der chemischen Verschiebung im Vergleich zu dem Spektrum der veresterten Substanz **20** kann für die Lage des olefinischen Protons (c) beobachtet werden, das als Multiplett mit dem Zentrum bei 6.98 registriert wird. Das gleiche gilt für das Signal der aromatischen Protonen, welches als Singulett bei 7.26 erscheint. Die Signale bei 3.75, 2.86 und 1.28 werden durch Verunreinigungen hervorgerufen.

3. DARSTELLUNG VON 4-HYDROXY-2,3-DIPHENYL-2-CYCLOPENTEN-1-ON (10)
UND 4-HYDROXY-2,3-DIMETHYL-2-CYCLOPENTEN-1-ON (11)

Zur Darstellung der phenyl- und methylsubstituierten Cyclopentenolone **10** und **11** verfahren wir nach SCHECHTER und Mitarb.¹⁶⁾. Das Hauptproblem dieser Methode besteht in der schwierigen Reindarstellung von 4-Phenyl-acetessigsäure (**26**) bzw. 3-Oxo-valeriansäure (**31**), die nur in mäßigen Ausbeuten über mehrere Syntheseschritte zugänglich sind^{16, 17)}.

Entsprechend acylierte Malonester **23** bzw. **28**, deren Strukturen durch Bildung der Hydroxyisoxazole **24** bzw. **29** gesichert wurden¹⁸⁾, decarboxylierten unter Katalyse von β -Naphthalinsulfonsäure-Monohydrat^{17, 19)} zu den jeweiligen β -Ketocarbonsäureestern **25** bzw. **30**. Die Verseifung der Ester lieferte die Säuren **26** bzw. **31**. Umsetzung von **26** mit Phenylglyoxal und von **31** mit Methylglyoxal führte zu den uneinheitlichen Kondensaten mit den Hauptprodukten **27** und **32**, die nach Cyclisierung mit verdünnter Natronlauge die Modellsubstanzen **10** und **11** ergaben.

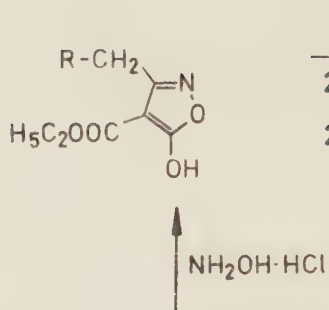
16) H. Lund, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **67**, 935 (1934)

17) B. Riegel und W.M. Lilienfeld, J.Am.Chem.Soc.

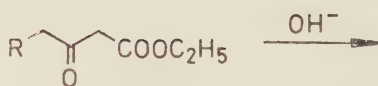
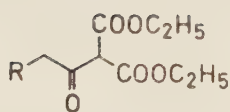
67, 1273 (1945)

18) R.C. Elderfield, Heterocyclic Compounds Vol. V, 472

19) O.N. Witt, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **48**, 743 (1915)

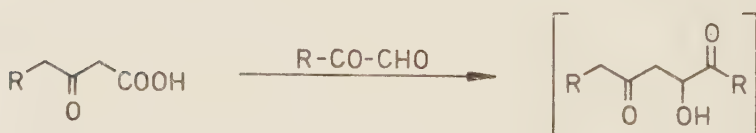


	R
24	C ₆ H ₅ ⁻
29	CH ₃ ⁻



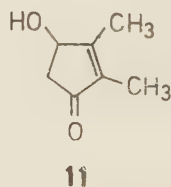
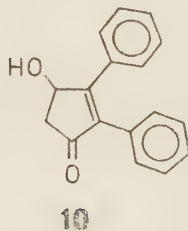
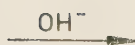
	R
23	C ₆ H ₅ ⁻
28	CH ₃ ⁻

	R
25	C ₆ H ₅ ⁻
30	CH ₃ ⁻



	R
26	C ₆ H ₅ ⁻
31	CH ₃ ⁻

	R
27	C ₆ H ₅ ⁻
32	CH ₃ ⁻



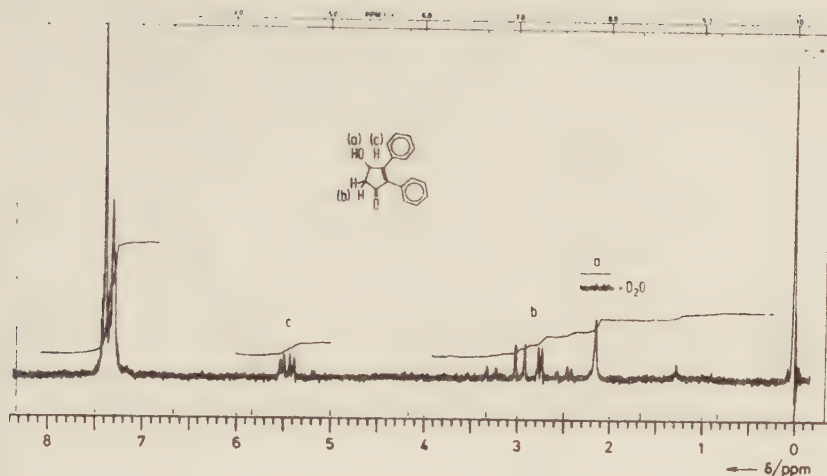


Abb. 3: ^1H -NMR-Spektrum von **10** (CDCl_3)

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt das austauschbare alkoholische Proton (a) im aliphatischen Bereich des Spektrums bei $\delta = 2.16$ ppm. Die alicyclischen Protonen zeigen wieder das für 4-substituierte 2-Cyclopentenone charakteristische Aufspaltungsmuster eines ABX-Spektraltyps. Die Methylenprotonen (b) erscheinen als AB-Teil in zwei doppelten Dupletts mit den Zentren bei 2.43 und 2.75 ($J_{\text{trans}} = 2.5$ Hz) und bei 2.98 und 3.28 ($J_{\text{cis}} = 6.0$ Hz). Das isolierte Proton an C-4 (c) wird als X-Teil in Form eines Quadrupletts mit dem Zentrum bei 5.46 wiedergegeben. Die Signale der aromatischen Protonen werden bei 7.30 und 7.37 registriert.

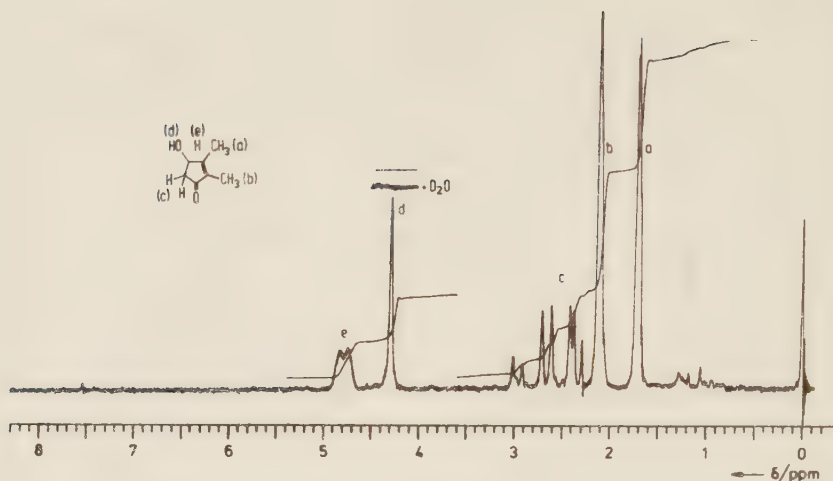


Abb. 4: ^1H -NMR-Spektrum von **11** (CDCl_3)

Das in Deuterochloroform aufgenommene ^1H -NMR-Spektrum zeigt geringe Verunreinigungen bei $\delta = 0.80 - 1.30$ ppm und bei 2.17. Die Protonen der beiden Methylgruppen werden bei 1.70 (a) und bei 2.12 (b) registriert. Das trans-ständige Proton der Methylengruppe an C-5 (c) wird nur als Duplett bei 2.38 wiedergegeben, da das zugehörige Doppelsignal von dem Singulett der Methylprotonen (b) überdeckt wird ($J_{\text{trans}} = 2.5$ Hz). Das cis-ständige Proton erscheint wie erwartet als doppeltes Duplett mit den Zentren bei 2.65 und 2.95 ($J_{\text{cis}} = 6.0$ Hz). Das austauschbare alkoholische Proton (d) wird als Singulett bei 4.27 wiedergegeben und das Proton an C-4 (e) in Form eines Multipletts mit dem Zentrum bei 4.77.

Die IR-Spektren der Modellsubstanzen sind durch die Schlüsselbanden eines α,β -ungesättigten Ketons und des breiten Absorptionssignals der alkoholischen Gruppe charakterisiert.

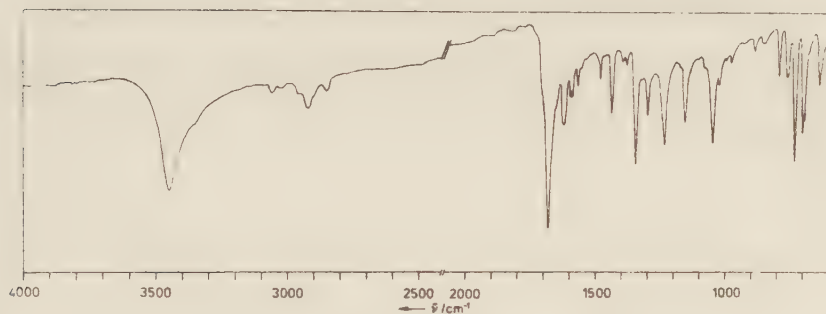


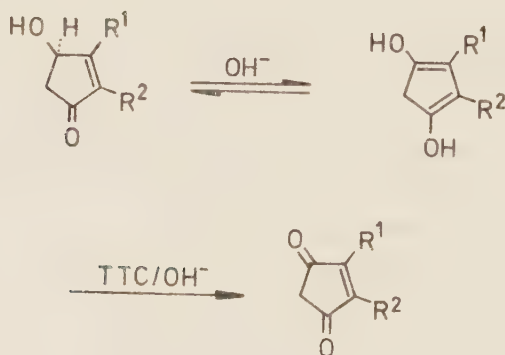
Abb. 5: IR-Spektrum von **10** (KBr)

Ketol	$>\text{C}=\text{O}$	$>\text{C}=\text{C}$	$-\overset{ }{\underset{ }{\text{C}}}-\text{OH}$
9	1690	1625	3385
10	1685	1625	3450
11	1695	1660	3400

Tab. 2: IR-Absorptionsbanden der Cyclopentenolone (cm^{-1})

B DARSTELLUNG DER BEI DER DEHYDRIERUNG
VON MODELLKETOLEN MIT TTC ERWARTETEN
OXIDATIONSPRODUKTE 9a, 10a und 11a

Nach den bisher vorliegenden Erfahrungen über TTC-Dehydrierungen von α -Ketolen, bzw. "Reduktonen" im allgemeinen²⁰⁾, gingen wir davon aus, daß auch vinyloge, cyclische Ketole in alkalischem Medium zur Ausbildung einer vinylogen "Endiol-Form" befähigt und somit der TTC-Dehydrierung zugänglich sind, wobei als Reaktionsprodukte die entsprechenden 1,3-Diketone gebildet werden könnten.



20) F. Micheel, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **70**, 1862,

Fußnote 1 (1937)

Um den Verlauf der TTC-Dehydrierung der Modellketole **9**, **10** und **11** besser beurteilen zu können, wurden die erwarteten Endprodukte auf anderen Wegen dargestellt.

Die Oxidation der sekundären alkoholischen Gruppe zum Keton gelang bei allen Modellketolen mit Jones-Reagenz²¹⁾ in stark saurem Milieu. Gute Ausbeuten lieferte ebenfalls die Umsetzung in benzolischer Lösung mit frisch gefälltem Mangan-IV-oxid²²⁾, dagegen konnte in alkalischer Phase mit Kaliumhexacyanoferrat-III-Lösung nur die Verbindung **10** erfolgreich oxidiert und

Diketon	CrO_3/H^+	MnO_2	$\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]/\text{OH}^-$
9a	85	60	-
10a	60	65	40
11a	80	85	-

Tab. 3: Ausbeute der Diketone **9a**, **10a** und **11a** (% d. Theorie) bei der Oxidation der entsprechenden Ketole

-
- 21) L.F. Fieser und M. Fieser, Reagents for org. Synthesis, John Wiley and Sons INC., New York-London-Sydney, 1967, 142
- 22) O. Meth-Cohn, H. Suschitzky und M.E. Sutton, J.Chem.Soc.C **1968**, 1722

das Diketon **10a** isoliert werden, weil es offensichtlich alkalistabiler ist, als die Diketone **9a** und **11a**, die unter den gegebenen Versuchsbedingungen polymerisieren.

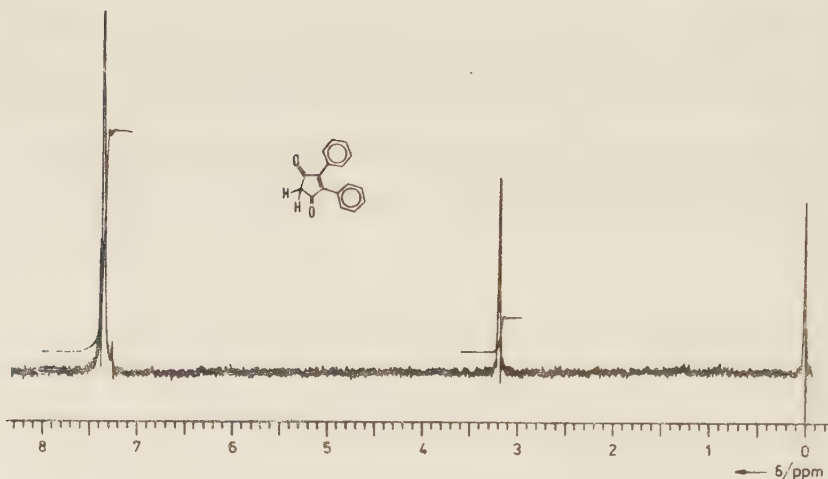


Abb. 6: ^1H -NMR-Spektrum von **10a** (CDCl_3)

Das ^1H -NMR-Spektrum von 4,5-Diphenyl-4-cyclopenten-1,3-dion (**10a**) zeigt das scharfe Singulett der Methylenprotonen an C-2 (a) bei $\delta = 3.19$ ppm und das Signal der aromatischen Protonen (b) bei 7.33.

Die IR-Spektren der Modelldiketone sind durch die Schlüsselbanden des 1,3-Diketons und der Doppelbindung des Cyclopentenringes charakterisiert²³⁾.

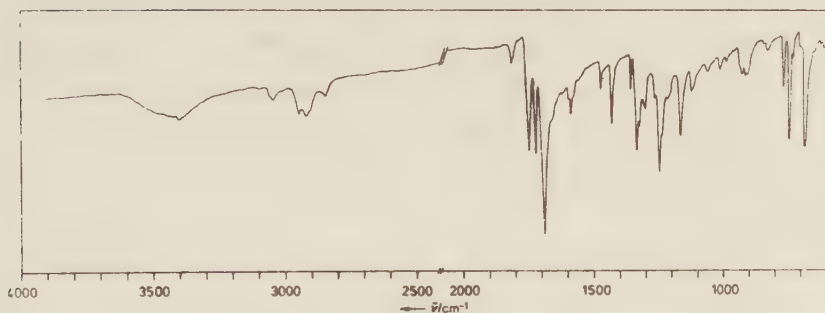


Abb. 7: IR-Spektrum von **10a** (KBr)

Diketon	$\text{C}=\text{O}$	$\text{C}=\text{C}$
9a	1735 und 1690	1645 (Schulter)
10a	1755 und 1730	1695
11a	1730 und 1690	1625

Tab. 4: IR-Absorptionsbanden der Modellketone (KBr) (cm^{-1})

23) H.J. Hediger, Infrarotspektroskopie, Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt/Main 1971, 97

C REAKTIONSBEDINGUNGEN BEI DER DEHYDRIERUNG MIT TTC

Wie die verschiedenen Untersuchungsbedingungen zum qualitativen Nachweis und zur quantitativen Analyse von TTC-aktiven Substanzen, wie α -Ketolsteroiden bzw. deren Ester²⁴⁾ zeigen, handelt es sich bei TTC-Dehydrierungen um empfindliche Konventionsmethoden, die für unterschiedliche Substanzen stets das Auffinden geeigneter Reaktionsbedingungen erfordern. Häufig ist eine dünnschichtchromatographische Untersuchung des Dehydrierungsansatzes wegen des störenden Triphenylformazanüberschusses schwierig.

Für die Durchführung der TTC-Reaktion wählten wir daher erprobte milde Versuchsbedingungen und arbeiteten unter Stickstoff im Eisbad mit Methylenchlorid als Lösungsmittel. Zum Alkalisieren der Ansätze wurde 40proz. methanolische Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung verwendet (Standardbedingungen). Die Reaktionsansätze wurden mit den möglichen Oxidationsprodukten dc verfolgt.

24) G. Dultz, Dtsch.Apoth.-Ztg. **101**, 1339 (1961)

1. UMSETZUNG VON 9 MIT TTC

Unter den genannten Standardbedingungen wurde **9** mit TTC umgesetzt und der Verlauf der Reaktion durch Dünnschichtchromatographie des Ansatzes in 10 minütigem Abstand verfolgt.

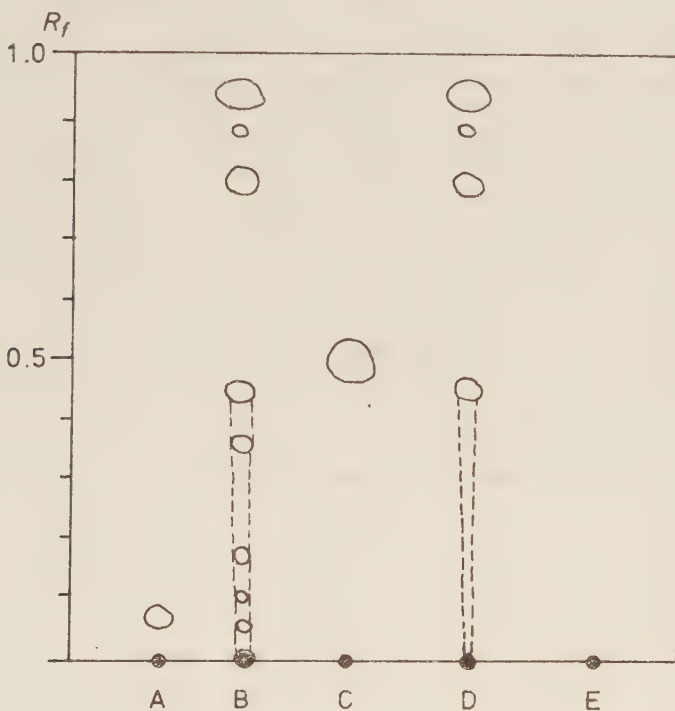


Abb. 8: Dünnschichtchromatogramm der TTC-Reaktion von **9** nach 2.5 Std. (Fließmittel II)

A: **9** B: **9** + TTC + Alkali nach 2.5 Std. C: **9a**

D: TTC + Alkali nach 2.5 Std. E: TTC

$R_f = 0.95$ Triphenylformazan

Im Gegensatz zur TTC-Reaktion normaler α -Ketole konnte keine spontane Formazanbildung beobachtet werden. Erst nach etwa 3 Min. zeigte der Ansatz beginnende Rotfärbung. Das Triphenylformazan (2) wandert im Dünnschichtchromatogramm als intensiv rotgefärbte Substanz an die Fließmittelgrenze. Die Versuche aus dem heterogenen Reaktionsgemisch durch Ausschütteln bei verschiedenem pH-Wert zumindest eines der Hauptprodukte isolieren zu können, mißlangen. Nach wiederholter Extraktion mit 1 N Natronlauge und anschließender Ausschüttelung mit 1 N Schwefelsäure, zeigte die organische Phase im DC keine Veränderung. Auffällig erscheint im Blindversuch die Umsetzung von TTC zu Formazan (2) und einigen weiteren Produkten, die auch bei Verwendung anderer alkalischer Reagenzien, wie z.B. äthanolischer Kaliumhydroxyd-Lösung eintrat. Ferner überrascht, daß nach 2.5 stdg. Reaktionszeit im Hauptversuch noch immer Substrat nachzuweisen war. Säulenchromatographisch gelang es das gebildete Formazan (2) zu isolieren und einen Teil des Ausgangsketols zurückzugewinnen (siehe Tab. 5).

2. UMSETZUNG VON 10 UND 11 MIT TTC

Die Verbindungen **10** und **11** wurden in Methylenchlorid gelöst, mit TTC unter Standardbedingungen zur Reaktion gebracht und im Verlauf von 2.5 Std. dc beobachtet.

Auch bei diesen Versuchen trat die Bildung von Triphenylformazan (**2**) nach Zugabe der quartären Base erst nach etwa 4 Min. ein. Das DC der Ansätze bot wieder ein ähnliches Bild von mehreren Substanzflecken verschieden starker Intensität, die zum Teil nur undeutlich voneinander getrennt waren, so daß auch die Detektion mit Joddampf nur schwer die Bildung eines Hauptproduktes neben Formazan **2** erkennen ließ. Die Aufarbeitung der Ansätze lieferte Triphenylformazan (**2**) und im Falle des Ketolansatzes **10** einen Teil der Ausgangsverbindung, die

Ketol	Rückgewinnung der	
	Ausgangssubstanz nach 2.5 Std. (% d. Einwaage)	Formazan 2 (% d.Th.)
9	15	25
10	55	30
11	-	22

Tab. 5: Prozentuale Ausbeute an rückgewonnenen Ketolen **9**, **10** und **11** und Triphenylformazan aus den TTC-Ansätzen

durch vergleichende spektrale Untersuchung, den Mischschmelzpunkt und per DC erkannt wurde. Aus dem Ansatz des Ketols 11 konnte neben Formazan 2 nur Polymerisat und ein Gemisch verschiedener, z.T. fluoreszierender Substanzen isoliert werden.

3. PRÜFUNG DER STABILITÄT DER MODELLKETOLE IN ALKALISCHEM MEDIUM

Die Tatsache, daß aus keinem TTC-Ansatz das erwartete Diketon isoliert werden konnte und auch die Rückgewinnung der Ausgangsketole nur unvollständig war, warf die Frage nach der Stabilität der Modellsbstanzten und deren Oxidationsprodukte unter den Standardbedingungen auf.

In mehreren Versuchsreihen wurden zunächst die vinylogenen Ketole 9, 10 und 11 unter Standardbedingungen mit einem Überschuß an 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung bis zu 5 Std. magnetisch gerührt, dc verfolgt und nach jeder Stunde ein Ansatz über eine kurze Kieselgelsäule aufgearbeitet.

Erwartungsgemäß sind die Ketole weitgehend alkalibeständig, zumindest bis zu etwa 2 Std., einen Zeitraum der üblicherweise zur TTC-Dehydrierung benötigt wird. Erst nach langer Einwirkung des Alkaliüberschusses trat Zersetzung ein.

Ketol	Rückgewinn.d.Ketols (%d.Einwaage) nach Std.				
	1	2	3	4	5
9	90	75	40	5	-
10	95	95	85	80	65
11	95	65	35	5	-

Tab. 6: Stabilität der Modellsubstanzen unter Standardbedingungen

4. STABILITÄT DER MODELDDIKETONE IN ALKALISCHEM MEDIUM

Parallel zu den obigen Prüfungen wurden die 1,3-Diketone **9a**, **10a** und **11a** den gleichen Bedingungen unterworfen. Die Ergebnisse der Dünnschichtanalysen zeigten eindeutig die gute Alkaliverträglichkeit von **10a**. Dagegen überrascht die relativ ausgeprägte Polymerisationstendenz von **9a** und **11a**.

Diketon	Rückgewinn. (%d.Einwaage) nach 2.5 Std.	
9a	0	Vollst. Polymer. nach ca. 20 Min.
10a	70	
11a	0	Vollst. Polymer. nach ca. 10 Min.

Tab. 7: Verhalten der 1,3-Diketone gegenüber 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung

5. VERGLEICH DER TTC-ANSÄTZE VON 10 UND 10a MIT EINEM ANSATZ
VON TTC UND QUARTÄRER BASE OHNE SUBSTRAT

Die besondere Alkalistabilität von 10a eröffnete die Möglichkeit, in TTC-Parallelversuchen mit dem entsprechenden Ketol 10 und einem Ansatz, der nur TTC und quartäre Base in Methylenchlorid enthielt, einen direkten Vergleich der Reaktionsansätze durchführen zu können.

10 und 10a wurden hierfür auf verschiedene Weise aber unter gleichen Bedingungen umgesetzt:

- A: mit TTC und äquimolaren Mengen 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung,
- B: mit TTC und Überschuß der Base,
- C: ohne TTC mit äquimolaren Mengen 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung.

Parallel zu diesen Versuchen wurde TTC mit äquimolaren Mengen der quartären Base umgesetzt. Sämtliche Ansätze wurden nach 2.5 stdg. Reaktionszeit dc untersucht.

Die DC der Ansätze des Ketols 10 nach Weg A und B zeigten neben Triphenylformazan (2) das gewohnte Bild einer Vielzahl von Substanzflecken und ließen aber erkennen, daß keine Bildung des Diketons 10a eingetreten war. Bei der Umsetzung nach Weg C konnten dc lediglich geringe Mengen Zersetzungsprodukte nachgewiesen werden.

Die Diketonansätze **10a** nach Weg A und B zeigten neben Triphenylformazan (2) und geringen Mengen der eingesetzten Verbindung **10a**, stets mehrere Substanzflecke, die überraschenderweise z.T. den gleichen R_f -Wert aufwiesen, wie die Substanzflecke, die bei der Umsetzung von TTC mit der Base gebildet wurden. Die Reaktion von **10a** nach Weg C zeigte dc neben geringer Polymerisation nur die eingesetzte Verbindung.

6. VERGLEICH DER TTC-ANSÄTZE VON 9 UND 9a SOWIE 11 UND 11a MIT EINEM ANSATZ VON TTC UND QUARTÄRER BASE OHNE SUBSTRAT

Die Verbindungen **9** und **9a** sowie **11** und **11a** wurden wie oben beschrieben nach den Wegen A, B und C umgesetzt. Die Reaktionszeiten wurden unter Berücksichtigung der geringeren Alkalistabilität bei **9** und **9a** auf 30 Min., bei **11** und **11a** auf 20 Min. reduziert und anschließend dc untersucht.

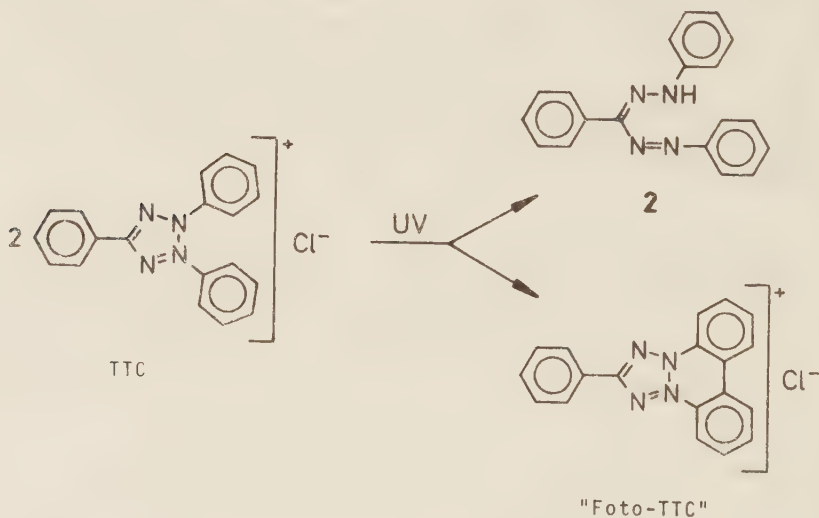
Die DC aller Verbindungen nach den Wegen A und B zeigten ebenfalls neben Triphenylformazan (2) das gewohnte Bild zahlreicher Substanzflecken, die z.T. den gleichen R_f -Wert hatten, wie die bei der Umsetzung von TTC mit quartärer Base entstandenen Produkte.

Das DC des Ketols **9** zeigte noch deutlich die eingesetzte Verbindung nach dem Reaktionsweg C, dagegen waren die restlichen Verbindungen **9a**, **11** und **11a** dc nicht mehr nachzuweisen.

7. STABILITÄTSPRÜFUNG VON TTC IN VERSCHIEDENEN POLAREN LÖSUNGSMITTELN

Die Bildung von Triphenylformazan (2) erfolgte offensichtlich ohne direkte Umsetzung des TTC mit den eingesetzten Verbindungen. Deshalb wäre eine unspezifische intramolekulare Disproportionierung des TTC unter den gegebenen milden Standardbedingungen denkbar.

JAMBOR^{25, 26)} beobachtete in stark alkalischem Milieu und unter Lichteinfluß die Disproportionierung von TTC zu Triphenylformazan (2) und einem "Foto-TTC".



25) B. Jămbor, Nature (London) **173**, 774 (1954)

26) B. Jămbor, Agrochem. Talajtan **5**, 89 (1956)

Gleichzeitig wird ohne genaue Versuchsbedingungen anzuzeigen, berichtet, daß eine der lichtkatalysierten Disproportionierungsreaktion in alkalischem Medium analoge Umsetzung auch ohne Lichteinfluß möglich ist, "wobei offenbar durch die stark alkalischen Bedingungen die Molekülstruktur des TTC in der Weise verändert wird, daß die Bildung von Triphenylformazan (2) auch ohne Aktivierungsenergie erfolgen kann".

Im Gegensatz zu der von JAMBOR nur in stark alkalischem Medium beobachteten Umwandlung von TTC zu Triphenylformazan (2), konnten wir feststellen, daß TTC in Methylenchlorid gelöst bereits unter schwach alkalischen Bedingungen bei pH 8 unter Ausschluß von Licht, bei Eiskühlung und unter Inertgasatmosphäre eindeutig zu Formazan 2 umgewandelt wird. Die Formazanbildung unter Ausschluß von Licht allein durch Alkaliüberschuß zu erklären, erschien uns daher ungenügend.

LORENTZ und HOFFMEISTER fanden im Rahmen ihrer Untersuchungen über den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Spezifität der TTC-Reaktion, daß auch bei Anwesenheit reduzierender Verbindungen, wie etwa Cystein, in rein wäßriger Phase bei pH 12 *keine* Reduktion des TTC zu Formazan 2 eintritt²⁷⁾. Erst bei pH 12.56 konnte bei den im siedenden Wasserbad durchgeführten Versuchen eine unspezifische Formazanbildung beobachtet werden.

27) K. Lorentz und H. Hoffmeister, Mikrochim. Acta 6, 1062 (1966)

An gleicher Stelle berichten die Autoren, daß dagegen in methanolischer- oder tertiärbutanolischer Lösung schon bei pH 12.0 und unveränderter TTC-Konzentration spontane Formazanbildung in Gegenwart reduzierender Verbindungen einsetzte. Als Ursache wird die beschleunigte Disproportionierung des TTC durch Alkohole, die als Lewis-Basen fungieren, zur Diskussion gestellt, da auch Dioxan als relativ starker Elektroendonator bei pH 10.6 bis 12.0 auch beim Fehlen reduzierender Substanzen geringe Mengen Formazan bildet.

Um nun unsererseits die prinzipielle Anwendbarkeit einer TTC-Dehydrierung auf cyclische, vinyloge α -Ketolstrukturen zu prüfen und entscheiden zu können, ob die von uns beobachtete Bildung von Triphenylformazan (2) lediglich von den verwendeten Lösungsmittel abhängig sein könnte, wurden die bisherigen Standardbedingungen dahingehend variiert, daß wir zunächst TTC in verschiedenen polaren Lösungsmitteln mit 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung umsetzten. Zur Anwendung kamen die in der folgenden Tabelle aufgeführten Stoffe, in denen sich TTC gut löste. Nach Alkalisieren der Ansätze mit äquimolaren Mengen der quartären Base, wurden sie unter Inertgasatmosphäre im Eisbad und unter Ausschluß von Licht magnetisch gerührt und in Abständen weniger Minuten chromatographiert.

Lösungsmittel	Triphenylformazan- bildung	Abscheidungs- beginn
Wasser	-	-
Methanol	-	-
Aceton/Wasser (50 + 50)	+	spontan
Methylen- chlorid	+	ca. 3 Min.
Chloroform	+	ca. 5 Min.
Acetonitril	+	spontan

Tab. 8: Prüfung auf Formazanbildung in verschiedenen Lösungsmitteln

Die DC derjenigen Ansätze, bei denen Triphenylformazan (2) gebildet wurde, zeigten neben dem Hauptprodukt **2** eine Reihe Folgeprodukte mit unterschiedlichen R_f -Werten, die jedoch nicht weiter untersucht wurden. Beachtenswert erscheint, daß dc dieselben Ergebnisse erzielt wurden, wenn bei Raumtemperatur oder -20°C gearbeitet wurde. Das gleiche gilt für Ansätze, die im Dunkeln oder in diffusem Tageslicht bzw. unter Stickstoff- oder Luftatmosphäre gehalten wurde.

Nach Aufarbeiten der eisgekühlten, unter Stickstoff im Dunkeln stehenden Ansätze, wurden nachstehende Mengen Triphenylformazan (2) isoliert.

Lösungsmittel	Ausbeute (% d.Th.)
Wasser/Aceton (50 + 50)	46
Methylenchlorid	28
Chloroform	30
Acetonitril	34

Tab. 9: Ausbeute an Triphenylformazan (2) (% d.Th.)

Die Charakterisierung der Triphenylformazane erfolgte durch Vergleich der Schmelzpunkte und der IR-Spektren mit authentischem Triphenylformazan.

8. UMSETZUNG DER MODELLKETOLE 9, 10 UND 11 MIT TTC UNTER MODIFIZIERTEN STANDARDBEDINGUNGEN

Unter Berücksichtigung des Ergebnisses, daß TTC in alkalischer methanolischer Lösung keine Reduktion zum Triphenylformazan (2) erfährt, brachten wir unsere Modellsubstanzen in diesem Milieu zur Umsetzung.

Zu unserer Überraschung zeigten die Ansätze im DC unter den modifizierten Standardbedingungen selbst nach 3 stdg. Reaktionszeit bis auf geringe Zersetzungen weder die Bildung von Triphenylformazan (2) noch irgendwelche andere Umsetzungsprodukte, so daß die eingesetzten Verbindungen in teilweise guten Ausbeuten zurückgewonnen werden konnten.

Eingesetztes Ketol	Rückgewinnung des Ketols (%) nach 3 Std.
9	80
10	68
11	30

Tab. 10: Rückgewinnung der Ketole (% d. Einwaage)

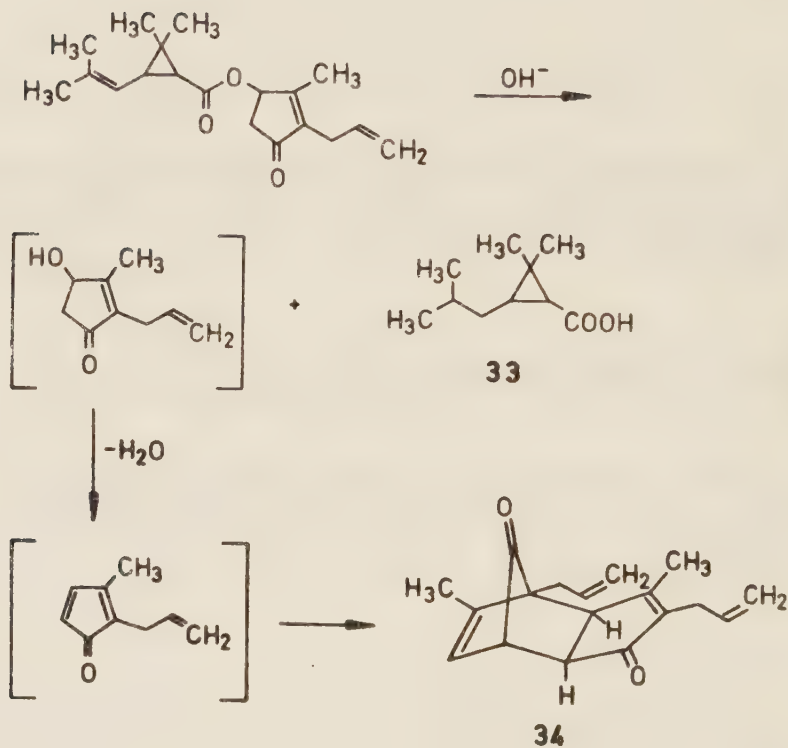
Die zur Kontrolle eingesetzten Diketone 9a, 10a und 11a waren ebenfalls bis auf die in alkalischer Lösung beobachtete teilweise Polymerisation stabil.

9. UMSETZUNG VON ALLETHRIN[®] MIT TTC

In einem abschließenden Modellversuch setzten wir dc einheitliches Allethrin[®] mit TTC unter modifizierten Standardbedingungen um.

In Übereinstimmung mit den bisherigen Ergebnissen, wurde keine Bildung von Triphenylformazan (2) und außer der Hydrolyse des Esters keine weitere Umsetzung beobachtet. Aus dem Ansatz wurde die DL-cis-trans-Chrysanthemumsäure (33) als Hydrolyseprodukt erkannt und somit sichergestellt, daß unter den gegebenen Reaktionsbedingungen der Ester gespalten wurde. Die freie alkoholische Komponente des Esters konnte von TTC nicht "in statu nascendi" zu Diketon dehydriert werden und dimerisierte

zu einem Indenonderivat **34**²⁸⁾.



28) F.B. La Forge, N. Green und M.S. Schechter, J.Am.Chem.Soc. **74**, 5392 (1952)

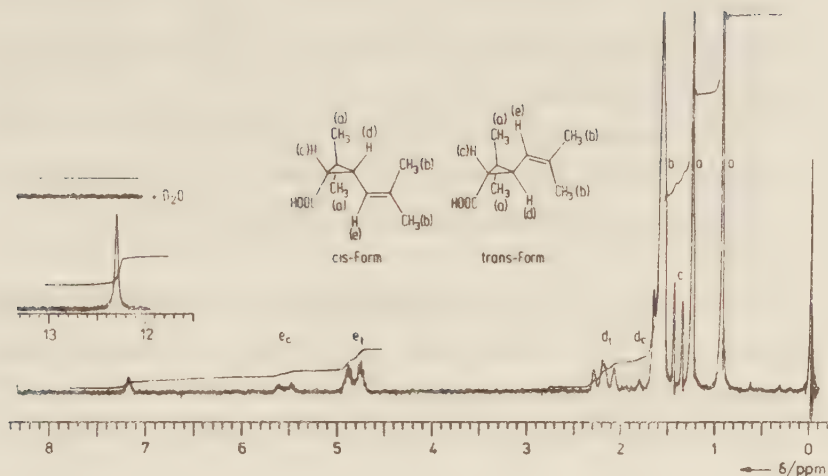


Abb. 9: ^1H -NMR-Spektrum der DL-cis-trans-Chrysanthemumsäure (33) ($[\text{D}_6]\text{Benzol}$)

Das ^1H -NMR-Spektrum weist die durch Hydrolyse des Allethrins[®] gebildete Chrysanthemumsäure als cis-trans-Isomerengemisch aus, mit einem ungefähren Anteil von 75% trans-Form und 25% cis-Form.

Die Protonensignale der beiden Methylgruppen (a) des Cyclopropanringes werden als Singulett bei $\delta = 0.94$ ppm und bei 1.27 registriert. Das angenäherte Singulett der Methylprotonen an der ungesättigten Seitenkette (b) erscheint bei 1.58.

Das Proton (c) wird als Dublett mit dem Zentrum bei 1.40 wiedergegeben (trans-Form), hingegen das Proton (d) durch Kopplung mit den beiden benachbarten Protonen (c) und (e) als Triplett mit dem Zentrum bei 2.21 ($J_{cd \text{ trans}} = 6.0 \text{ Hz}$, $J_{de} = 7.3 \text{ Hz}$). Das olefinische Proton (e) tritt als aufgespaltenes Dublett mit dem Zentrum bei 4.84 ($J_{de} = 7.3 \text{ Hz}$) auf. Das Signal des austauschbaren Carbonsäureprotons erscheint bei 12.33.

Das cis-Isomere der Chrysanthemumsäure gibt sich mit den Signalen bei 1.80 für das Proton (d) und bei 5.54 für das olefinische Proton (e) zu erkennen²⁹⁾.

29) H.M. Hutton und T. Schaefer, Can.J.Chem. **40**, 875 (1962)

D. DEUTUNG DER VERSUCHE

TTC-aktive Substanzen sind nach den bisherigen Untersuchungen in alkalischer Lösung formal in der Lage, eine En-diol-Form oder isostere Gruppierung auszubilden, aus der die zur Reduktion von TTC zum Triphenylformazan benötigten H-Atome abgegeben werden können. Die En-diol-Form bzw. isostere Gruppierung ist jedoch nicht in jedem Fall grundsätzliche Voraussetzung für eine positive TTC-Reaktion^{30,31)}.

Der überraschend negative Verlauf der TTC-Dehydrierung von cyclischen, vinylogen α -Ketolverbindungen unter den gewählten milden Reaktionsbedingungen, warf somit die Frage auf, ob die ausgesuchten Modellsubstanzen überhaupt in die Reihe der von MICHEEL und Mitarb. bezeichneten Klasse der "Reduktone" einzuordnen sind, denen gemeinsam ist, daß sie in alkalischer Lösung zur Ausbildung einer En-diol- oder entsprechender Form befähigt sind²⁰⁾.

Von den zahlreichen Faktoren, die eine Enolisierung von Diketo-cyclopentanderivaten bewirken, scheint dem Sättigungsgrad des

30) E.F. Salim, P.E. Manni und J.E. Sinsheimer, J.Pharm.Sci.

53, 391 (1964)

31) H.J. Roth und H.Möhrle, Arch.Pharm. (Weinheim)

297, 58 (1964)

fünfgliedrigen Ringes eine große Bedeutung zuzukommen.

KOELSCH und GEISSMAN haben Reaktionen und die Enolisierung von cyclischen Diketonen, u.a. von 4,5-Diphenyl-4-cyclopenten-1,2-dion untersucht und mit der gesättigten Verbindung verglichen. Es ist bemerkenswert, daß die Autoren keine Enolisierung der ungesättigten Verbindung nachweisen konnten, wogegen die gesättigte Verbindung in der Enol-Form vorliegen kann³²⁾.

Aus ihren Beobachtungen zogen sie den Schluß, daß eine Doppelbindung in fünfgliedrigen Ringketonen die Enolisierung und damit die Einführung einer zweiten Doppelbindung verhindert.



32) C.F. Koelsch und T.A. Geissman, J.Org.Chem.

3, 480 (1938)

Zur Klärung der Frage, ob der negative Verlauf der TTC-Dehydrierung evtl. darin begründet sein könnte, daß die Modellketole **9**, **10** und **11** in alkalischem Medium praktisch nicht enolisieren, wurden sie UV-spektroskopisch in "alkalischem Methanol" vermessen.

In Übereinstimmung mit den für α -Diketone beschriebenen Feststellungen, konnten wir ebenfalls innerhalb der Meßgenauigkeit und Empfindlichkeit der Methode keine Enolisierung der vinylogenen Hydroxyketone beobachten, bei der die Absorptionsbande des α,β -ungesättigten Ketons bei ca. $\lambda_{\max} = 225 \text{ nm}$ bathochrom zu etwa $\lambda_{\max} = 242 \text{ nm}$ verschoben auftreten müßte³⁵⁾.

Damit dürfte für die TTC-Dehydrierung fünfgliedriger cyclischer, vinyloger α -Ketolverbindungen eine theoretisch begründete Voraussetzung entfallen, welche die En-diol-Form oder isostere Gruppierung TTC-aktiver Substanzen fordert. Das Vinylogie-Prinzip läßt sich daher weder auf diese Verbindungsklasse anwenden, noch können diese Verbindungen zu den "Reduktonen im weiteren Sinne" gezählt werden.

Die von verschiedenen Arbeitsgruppen beschriebene Umwandlung von TTC zu Triphenylformazan auch ohne reduzierende Verbindungen unter Lichtausschluß in alkalischer Lösung, konnte von uns ebenfalls beobachtet werden. Eine von LORENZ und HOFFMEISTER²⁷⁾ zur Diskussion gestellte Deutung dieses Phänomens, daß starke Elektronendonatoren bei pH 10.6 - 12.0

die Disproportionierung des TTC beschleunigen und somit Ursache einer unspezifischen Triphenylformazanbildung sein könnten, gründet sich auf Beobachtungen, die bei erhöhten Temperaturen (100°C) gemacht wurden.

Die von uns durchgeführten Stabilitätsprüfungen des TTC in verschiedenen polaren Lösungsmitteln wurden unter sehr viel schonenderen Bedingungen durchgeführt. Die dennoch aufgetretene Triphenylformazanbildung, scheint demnach die Theorie einer erleichterten Disproportionierung des TTC in alkalischem Medium nicht zu widerlegen.

Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß die Umsetzung von Desoxycorticosteron (3), welches als offenes α -Ketol leicht in der Lage ist, in alkalischer Lösung eine erforderliche En-diol-Struktur auszubilden, mit TTC in Methylenchlorid spontan zu dem erwarteten Dehydrierungsprodukt führte. Offensichtlich ist in diesem Fall das Lösungsmittel nicht am Verlauf der Reaktion beteiligt, da berechnete Mengen Triphenylformazan gebildet wurden, obwohl mit einem deutlichen Überschuß an 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung gearbeitet wurde. Es ist denkbar, daß u.a. die Triphenylformazanbildung je nach Reaktionsgeschwindigkeit einer TTC-aktiven Substanz spezifisch oder unspezifisch verläuft, d.h. die eigentliche Reduktion läuft der Disproportionierung von TTC den Rang ab und letztere kann erst eintreten, wenn das Substrat vollständig dehydriert ist und TTC im Über-

schuß vorliegt. Wenn zur Umsetzung keine TTC-aktiven Substanzen, wie die cyclischen, vinylogenen α -Ketole 9, 10 oder 11, eingesetzt werden, so könnte das Triphenylformazan durch die Disproportionierung von TTC gebildet werden, sofern andere Ursachen, wie Lichteinfluß oder erhöhte Reaktionstemperaturen, auszuschließen sind.

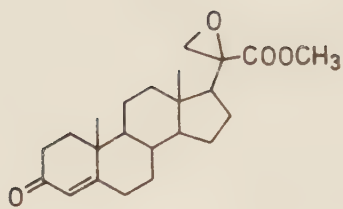
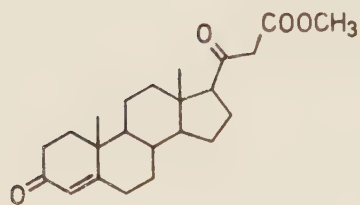
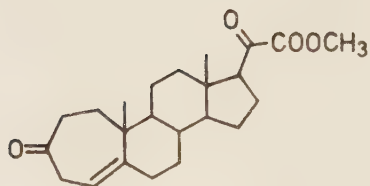
E. STRUKTURAUFKLÄRUNG DES HOMOLOGISIERUNGSPRODUKTES AUS 3,20-DIOXO-4-PREGNEN-21-SÄURE (5) MIT DIAZOMETHAN IN METHANOLISCHER LÖSUNG

Die inverse Dehydrierung von Desoxycorticosteron (3), d.h. Zugabe von 3 in eine alkalische Lösung von TTC, führt zu der α -Ketocarbonsäure 5.

Bei der Behandlung einer methanolischen Lösung von 5 mit ätherischer Diazomethanlösung entsteht überraschenderweise nicht der Methylester 35, sondern ein Methylierungsprodukt, das eine zusätzliche CH_2 -Gruppe enthält, wie das Massenspektrum und die Elementaranalyse dieser Verbindung zeigen. Diesem Methylierungsprodukt können die Strukturen 6, 7 oder 8 zugeschrieben werden.

MÜLLER und Mitarb.³³⁾, die verschiedene Ketolsteroidoide unter Katalyse von Lewis-Säuren mit Diazomethan homologisiert hatten, beobachteten, daß Erweiterung des Ringes-A eintrat. Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint das Signal des olefinischen Protons durch Eintritt der Methylengruppe im Ring-A zwischen der Carbonylfunktion und der Doppelbindung als angenähertes Triplett und

33) E. Müller und M. Bauer, Justus Liebigs Ann.Chem.

**6****7****8**

die eingeschobenen Methylenprotonen als Multiplett bei ca. $\delta = 2.82$ ppm. Darüberhinaus könnte bei einer Ring-A Erweiterung im IR-Spektrum keine Absorptionsbande einer konjugierten En-on-Gruppe mehr auftreten, die bei etwa 1680 cm^{-1} erscheint. Statt dessen müßte die Absorptionsbande eines gesättigten Ketons bei höheren Wellenzahlen (ca. 1725 cm^{-1}) erscheinen.

Wie das IR-Spektrum des Homologisierungsproduktes zeigt, ist die Δ^4 -3-on-Gruppe bei der Methylierung erhalten geblieben, weshalb die Struktur **8** des Reaktionsproduktes ausgeschlossen werden kann.

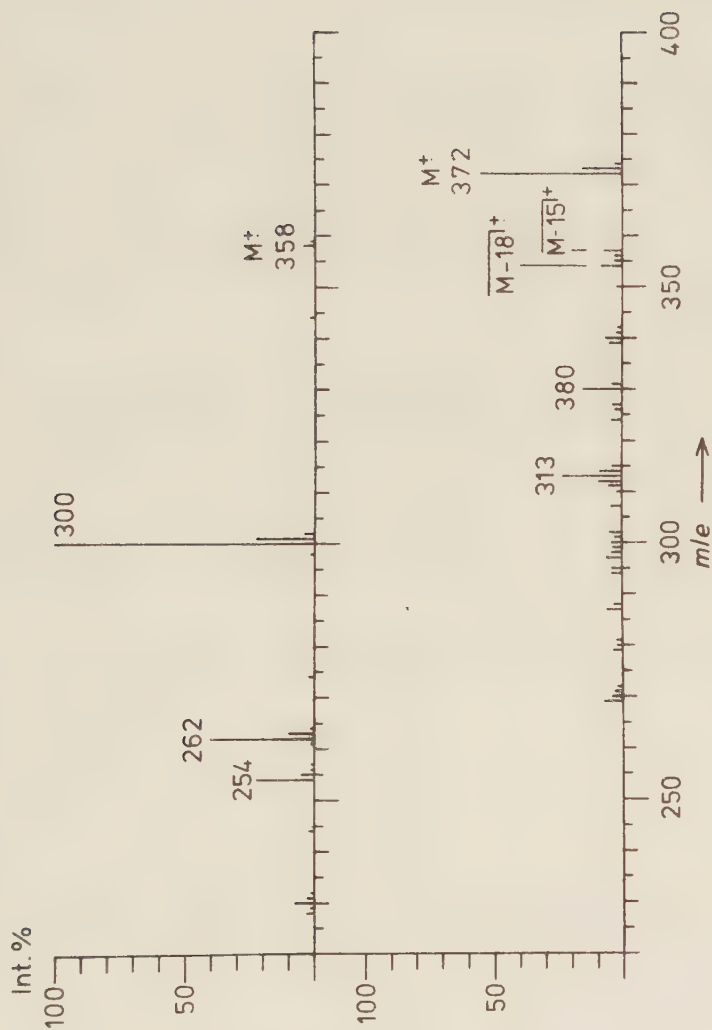
Auf Grund des in Deuteriochloroform aufgenommenen ^1H -NMR-Spektrums des Homologisierungsproduktes, welches ein Singulett bei $\delta = 2.61$ ppm aufwies und das der Integration zweier Protonen entsprach, wurde zunächst der Verbindung die Struktur **7** zugeschrieben³⁾, obgleich die chemische Verschiebung der für die Homologisierung verantwortlichen Methylengruppe von der mit Hilfe der modifizierten Shoolery-Regel berechneten Lage abwich³⁴⁾.

34) H. Suhr, Anwendung der Kernmagnetischen Resonanz,
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1965

Aus dem Massenspektrum des zur Diskussion stehenden Homologisierungsproduktes ist eine klare Unterscheidung der möglichen Strukturen **6** oder **7** nicht zu treffen, da aus beiden Formen in einem ersten Schritt leicht die Abspaltung der Carboxymethylgruppe erfolgen kann, wie ein Vergleich mit dem Massenspektrum des Methylesters **35** zeigt.

Der Molekülpeak der Verbindung **35** wird bei m/e 358 mit geringer Intensität registriert. Das erste Hauptfragment befindet sich m/e 300 und resultiert aus der Abspaltung der Carboxymethylgruppe. Diese Abspaltung der Carboxymethylgruppe aus dem Homologisierungsprodukt, das den Molekülpeak bei m/e 372 zeigt, ist auch hier zu beobachten und führt zu einem Hauptfragment bei m/e 313. (Siehe Abb. 10)

Einen Hinweis darauf, daß dem Homologisierungsprodukt nicht die Struktur **7** einer β -Dicarbonylverbindung zugeschrieben werden kann, lieferte die UV-spektroskopische Analyse, bei der in alkalischem Medium eine Enolisierung und damit eine Änderung des Chromophors zu erwarten war, was jedoch nicht eintrat. Es konnte nach Alkalisieren mit 0.1 N Natronlauge der methanolischen Meßlösung nur ein Absorptionssignal des α,β -ungesättigten Keton an C-3 bei $\lambda_{\max} = 241 \text{ nm}$ beobachtet werden und kein weiteres, das bei teilweisem Vorliegen der Struktur **7** in der Enolform bathochrom verschoben zu erwarten



gewesen wäre ($\epsilon = 18\,000$)³⁵⁾. Somit schied die Formulierung **7** für das Homologisierungsprodukt aus.

Einen Beweis für die Struktur **6** lieferte die Messung im nahen Infrarotbereich in CCl_4 -Lösung. Das Spektrum zeigt Banden bei 6068 cm^{-1} und bei 4525 cm^{-1} . Die Lage dieser beiden Signale ist charakteristisch für Methylengruppen in Dreiringsystemen, sofern eine endständige Olefingruppierung ausgeschlossen werden kann^{36,37)}.

Bei Vorliegen der Oxiranstruktur **6** sollte eine Kopplung der magnetisch nicht äquivalenten Methylenprotonen im ^1H -NMR-Spektrum beobachtet werden und die Wiedergabe der Protonen als AB-System erfolgen³⁴⁾. Tatsächlich gelang es, durch Aufnahme des ^1H -NMR-Spektrums in Deuteropyridin die Oxiranmethylenprotonen als zwei Dubletts bei $\delta = 2.67$ und 2.57 ppm mit einer Kopplung von ca. 5 Hz zu identifizieren.

-
- 35) Gillam and Stern's, Introduction to Electronic Absorption Spectroscopy in Organic Chemistry, Edward Arnold (Publishers) LTD London 1970
- 36) P.G. Gassman und F.V. Zalar, J.Org.Chem. **31**, 166 (1966)
- 37) H. Weitkamp und F. Korte, Tetrahedron **20**, 2125 (1964)

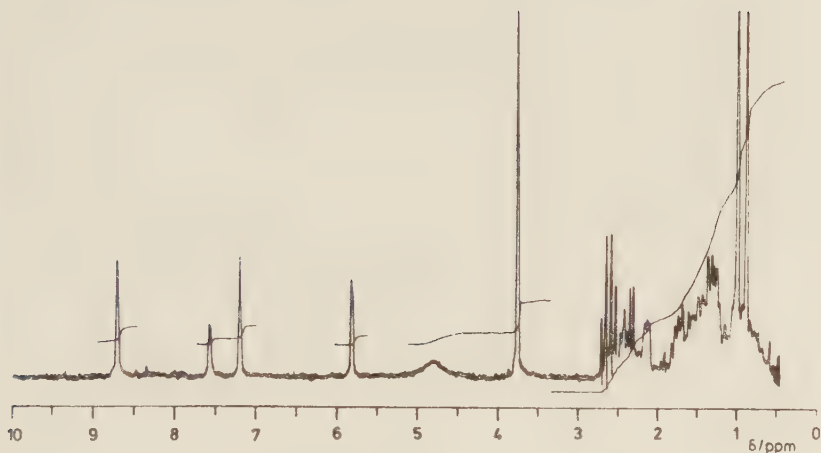
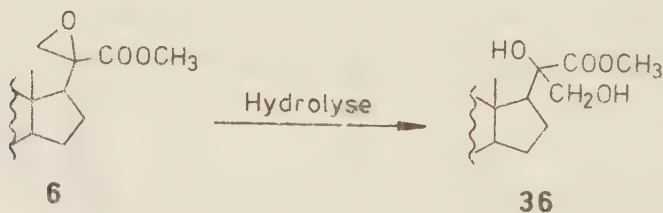


Abb. 11: ^1H -NMR-Spektrum von **6** ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$)

Das in Deuteropyridin aufgenommene ^1H -NMR-Spektrum registriert die sich stark überlagernden Signale der Methylengruppen des Steroidgerüsts bei $\delta = 0.50 - 2.50$ ppm. Die angulären Methylgruppen an C-18 und C-19 erscheinen als scharfe Singuletts bei 0.90 und 1.01. Die Methylenprotonen des Oxiranringes werden als AB-System mit den Zentren bei 2.57 und 2.67 ($J_{\text{AB}} \approx 5$ Hz) wiedergegeben. Das Singulett der Estermethylgruppe erscheint bei 3.77 und das olefinsche Proton an C-4 bei 5.82.

Um die Struktur **6** des Methylierungsproduktes von **5** in methanolischer Diazomethanolösung auch chemisch nachzuweisen, wurde die Hydrolyse des Oxiranringes angestrebt, wobei als Reaktionsprodukt ein primär-tertiäres Steroidglykol **36** erwartet wurde.



Für die Spaltung von Oxirananen sind verschiedene Methoden beschrieben³⁸⁻⁴⁰⁾.

So werden unter anderem bei der Behandlung von C-17-Spirooxirananen mit Natriumcyanid in Dimethylformamid bei erhöhten Temperaturen in guten Ausbeuten die entsprechenden C-17-Steroidketone erhalten³⁹⁾. Nach Durchführung dieser Reaktion mit der

38) M.A. Khuddus und D. Swern, Tetrahedron Lett. **1971**, 411

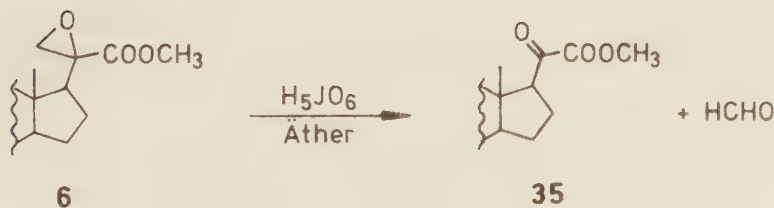
39) C.E. Cook, R.C. Corley und M.E. Wall, J.Org.Chem. **33**, 2789 (1968)

40) L.F. Fieser und J. Rajagopalan, J.Am.Chem.Soc. **71**, 3938 (1948)

aufzuklärenden Substanz, konnten wir keine definierten Hydrolyseprodukte isolieren, da Zersetzung eintrat.

FIESER und RAJAGOPALAN⁴⁰⁾ konnten ein Steroidepoxid mit Perjodsäure in siedendem Aceton hydrolysieren. Sie erhielten zu etwa 80proz. das entsprechende Diol. Wie unsererseits durchgeführte Versuche ohne Substrat ergaben, wird unter den beschriebenen Versuchsbedingungen das Lösungsmittel u.a. zu Formaldehyd oxidiert. Da wir Formaldehyd als eines der bei der Glykolspaltung entstehenden Reaktionsprodukte erwartet hatten, schied diese Methode zur Hydrolyse des Oxiranringes aus.

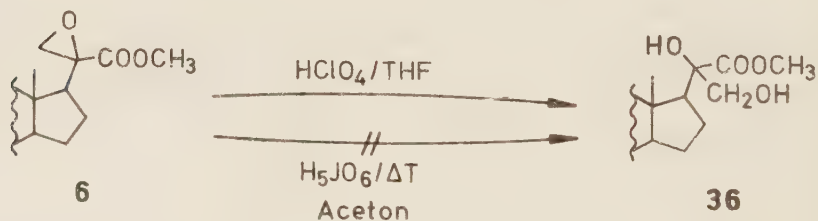
Als besonders schonende Methode zur Spaltung von Oxiranringen erscheint die Umsetzung mit Perjodsäure in ätherischer Lösung bei Raumtemperatur⁴¹⁾.



41) L.F. Fieser und M. Fieser, Reagents for Org. Synthesis, John Wiley and Sons INC., New York-London-Sydney 1967, 809

Es war anzunehmen, daß unter diesen Bedingungen keine oxidative Umsetzung des Lösungsmittels mit Perjodsäure stattfinden würde. Wir erhofften daher, nach der Hydrolyse bei der anschließenden Spaltung des Glykols den gebildeten Formaldehyd und 3,20-Dioxo-4-pregnen-21-säure-methylester (35) identifizieren zu können. Obwohl nach mehrstündiger Reaktionszeit einwandfrei Formaldehyd nachgewiesen werden konnte⁴²⁾, zeigte das DC neben einigen Zersetzungsprodukten unveränderte Ausgangsverbindung, die nach Aufarbeitung durch vergleichende IR-Analyse und den Mischschmelzpunkt identifiziert werden konnte.

Die Hydrolyse von 20,20-Methylenoxy-3-oxo-4-pregnen-21-säuremethylester (6) gelang nach der Methode von POOS und Mitarb. in peroxidfreiem Tetrahydrofuran mit 3 N wäßriger Perchlorsäure⁴³⁾. Nach 6tägiger Reaktion bei Raumtemperatur war die Umsetzung beendet.

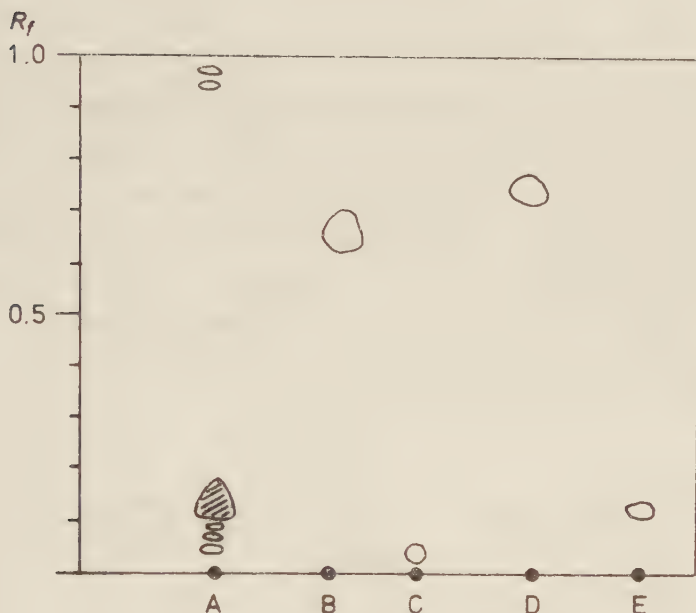


42) W. Friese und F. Richtsteiger, Pharm.Zentralhalle Dtschl.

81, 85 (1940)

43) G.I. Poos, G.E Arth, R.E. Beyler und L.H. Sarrett,

J.Am.Chem.Soc. **75**, 422 (1953)



A = Ansatz mit Steroidglykol **36** als Hauptprodukt

Vergleichssubstanzen

B = Steroidepoxid **6**

C = α -Ketocarbonsäure **5**

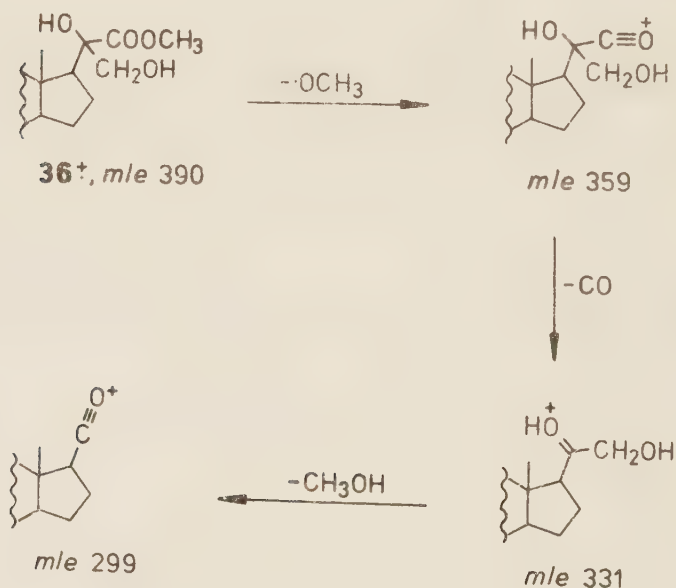
D = α -Ketocarbonsäuremethylester **35**

E = isoliertes **36**

Abb. 12: Dünnschichtchromatogramm nach beendeter Hydrolyse
des Homologisierungserzeugnisses **6** (Fließmittel IX)

Das IR-Spektrum des Hydrolyseproduktes **36** zeigt als wesentlichen Unterschied zum IR-Spektrum der Ausgangsverbindung **6** das breite Absorptionssignal der OH-Valenzschwingung bei $3\,500 - 3\,400\text{ cm}^{-1}$.

Das Massenspektrum des Glykols **36** zeigt den Molekülpeak bei m/e 390 mit geringer Intensität. Ein erstes Hauptbruchstück aus dem Molekülion tritt bei m/e 359 auf, das durch Abspaltung der Methoxygruppe des Methylesters entstanden sein kann. Durch Verlust von Kohlenmonoxid kommt es dann zur Bildung des Fragments m/e 331. Die Eliminierung von Methanol erklärt das Signal bei m/e 299.



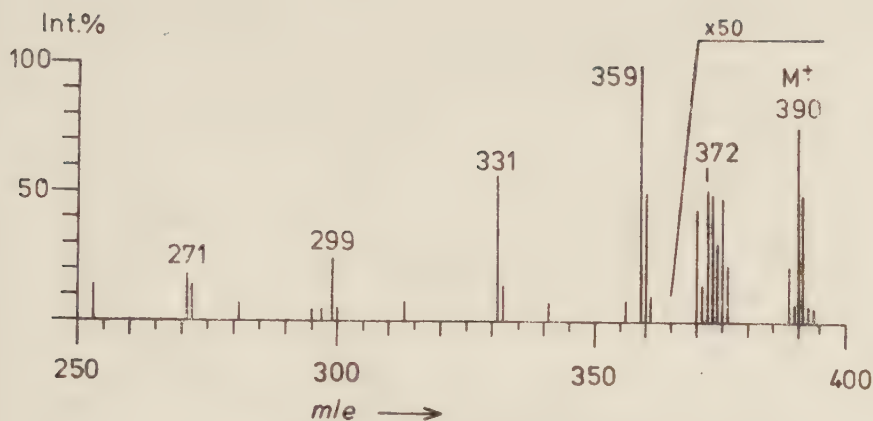


Abb. 13: Massenspektrum von 36

Das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung 36 registriert zwischen $\delta = 0.70 - 2.50$ ppm die Methylen- und Methinprotonen des Steroidgerüsts als sich stark überlagernde Signale. Die Singulettts der angulären Methylgruppen an C-18 und C-19 erscheinen bei 0.84 und 1.17. Zwei austauschbare Signale bei 2.70 und 3.38 müssen den alkoholischen Protonen zugeordnet werden. Ein Singulett bei 3.65 wird von der Methylengruppe an C-20 der Seitenkette des Steroidglykols hervorgerufen, wogegen das Singulett bei 3.80 die Estermethylgruppe anzeigt. Das olefinische Proton erscheint bei 5.72.

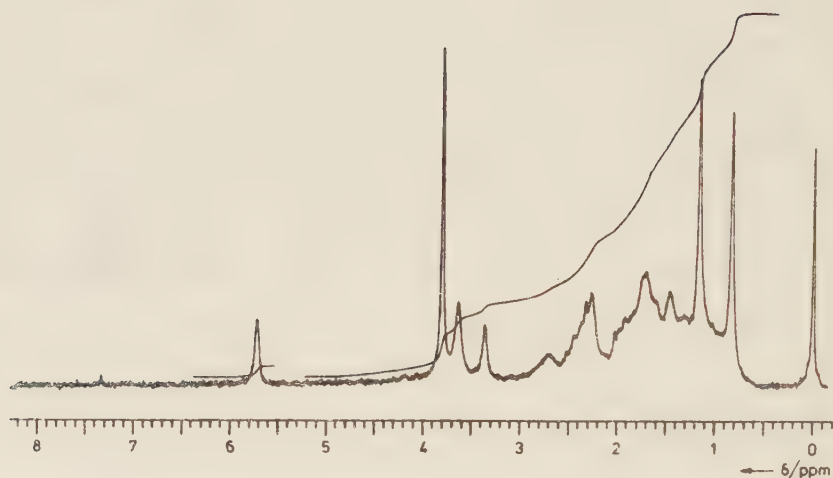
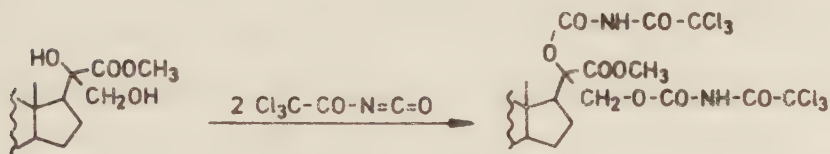


Abb 14: ^1H -NMR-Spektrum von 36 (CDCl_3)

Um mit Sicherheit entscheiden zu können, welches der austauschbaren Signale des ^1H -NMR-Spektrums der primären- bzw. tertiären alkoholischen Gruppe zugeordnet, und ob das Singulett bei $\delta = 3.65$ ppm den Protonen der Methylengruppe an C-20 der Seitenkette des Steroidgerüsts zugeordnet werden kann, wurde die Bildung eines geeigneten Derivats angestrebt.

GOODLETT berichtet, daß primäre, sekundäre und auch tertiäre Alkohole mit Trichloracetylisocyanat unter Ausbildung entsprechender Carbaminsäurederivate bereits bei Raumtemperatur

reagieren⁴⁴⁾. Dieses Reagenz wird speziell in der Kernresonanzspektroskopie verwendet, da es selbst keine Signale hervorruft und sich rasch mit alkoholischen Gruppen umsetzt.



Protonen in α -Stellung zu den Hydroxylprotonen werden durch die Urethanbildung deutlich entschirmt, so daß die Signale im Vergleich zur freien Hydroxy-Form bei niedrigeren Feldstärken im ^1H -NMR-Spektrum registriert werden. Die Größe der chemischen Verschiebung liegt für Protonen, die in α -Stellung zu einer primären Hydroxylgruppe stehen, zwischen 0.5 und 0.9 ppm, für Protonen in α -Stellung zu sekundären Hydroxylgruppen zwischen 1.0 und 1.5 ppm. Da tertiäre Hydroxylverbindungen keine α -ständigen Protonen aufweisen, kann bei Anwendung dieses Reagenzes lediglich mit der Eliminierung des alkoholischen Protonensignals gerechnet werden.

Mit dem Verschwinden der Hydroxylsignale treten gleichzeitig bei etwa 10 ppm die austauschbaren Amidsignale auf.

44) V.W. Goodlett, Anal.Chem. **37**, 431 (1965)

Ferner wird berichtet, daß die Protonen primärer und sekundärer Alkohole spontan, bzw. im Zeitraum von ca. 2 - 3 Min. mit dem Reagenz reagieren, Protonen tertiärer Alkohole benötigen dagegen zur Urethanbildung einen längeren, nicht näher beschriebenen Zeitraum.

An einem einfachen tertiären Alkohol als Modellsubstanz versuchten wir, die Reaktionszeit zur vollständigen Urethanisierung festzustellen, um einen Hinweis auf die erforderliche Reaktionszeit bei der späteren Vermessung des Steroidglykols **36** zu erhalten. Als Testsubstanz wählten wir 1,1-Dimethylpropanol, das vor der Umsetzung mit Trichloracetylisocyanat in Deuteriochloroform ^1H -NMR-spektroskopisch vermessen wurde, um die ungefähre Lage des alkoholischen Protons zu bestimmen.

Das ^1H -NMR-Spektrum registrierte das austauschbare Singulett des Hydroxylprotons bei $\delta = 1.50$ ppm. In einem anschließenden Versuch, wurde die Testsubstanz in Deuteriochloroform gelöst und mit der berechneten Menge Trichloracetylisocyanat im Meßröhrchen zur Umsetzung gebracht.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigte nach 10 minütiger Reaktionszeit das völlige Verschwinden des Hydroxylsignals an. Das austauschbare Urethanproton erscheint als ein an der Basis verbreitetes Singulett bei $\delta = 8.44$ ppm.

Aus diesem Versuch kann geschlossen werden, daß sogar sterisch gehinderte tertiäre Hydroxylprotonen mit Trichloracetylisocyanat in angemessener Zeit reagieren. Es sollte daher das Steroidglykol **36** ebenfalls in Deuterochloroform mit dem Reagenz umgesetzt und während der Reaktion im Meßröhrchen laufend ^1H -NMR-spektroskopisch vermessen werden, da erwartungsgemäß das Signal der primären Hydroxylgruppe sofort verschwinden müßte.

Nach Zugabe von 1 mol Trichloracetylisocyanat zur Meßlösung von **36** zeigte das ^1H -NMR-Spektrum bereits nach 10 Min. das völlige Verschwinden des Signals bei $\delta = 2.71$ ppm und ein neues bei 8.91, das dem Urethanproton zuzuordnen ist. Das ebenfalls austauschbare Protonensignal bei 3.41 blieb hingegen unverändert. Somit ist die einwandfreie Zuordnung der in Deuterochloroform registrierten Signale der alkoholischen Protonen möglich. Das bei 2.71 erhaltene Signal wurde von dem primären Hydroxylproton verursacht, das Signal bei 3.41 von dem tertiären Hydroxylproton.

Nachdem weitere 1.1 mol Reagenz dem Ansatz zugegeben worden waren, verschwand allmählich das Singulett bei 3.41 unter Ausbildung eines Signals bei 9.07. Die Methylenprotonen an C-20 der Seitenkette, die vor der Umsetzung mit dem Reagenz ein Signal bei 3.65 lieferten, wurden um 1.25 ppm zu tieferem Feld verschoben und erschienen nun bei 4.90. Somit war die Zuordnung auch dieses Signals gesichert. Die beiden NH-Signale sind

austauschbar, wobei geringer Reagenzüberschuß unter heftiger CO_2 -Entwicklung hydrolysierte und das entstandene Trichloracetamid ein breites Signal bei 7.20 - 6.80 hervorrief.

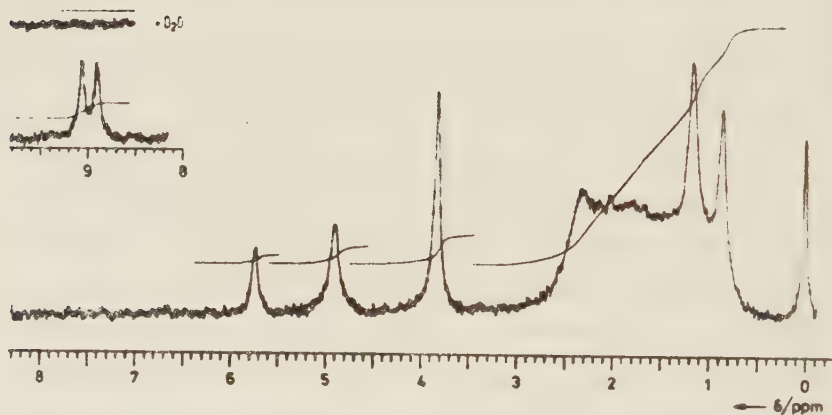
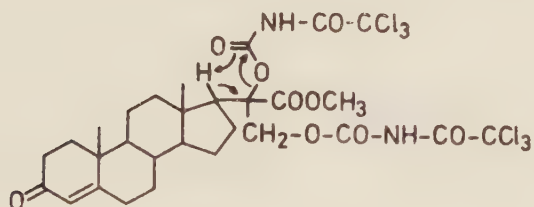
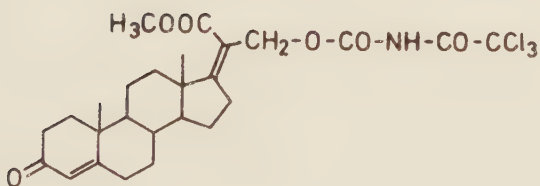


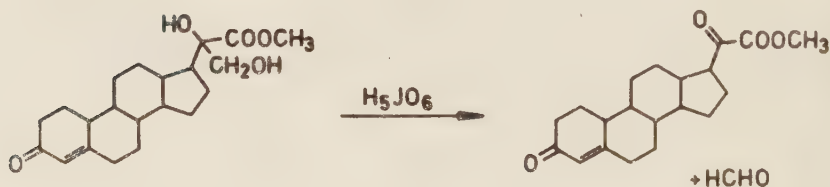
Abb. 15: ^1H -NMR-Spektrum von 37 (CDCl_3)

Das DC (Fließmittel I) des Reaktionsgemisches zeigte nach vorsichtigem Entfernen des Deuteriochloroforms i.Vak. bei Raumtemperatur nur geringe Spuren einer Verunreinigung, jedoch zwei Hauptprodukte, deren R_f -Werte relativ nahe beieinander lagen. Trotz mehrfacher Kristallisationsversuche gelang es immer nur, ein Gemisch dieser Hauptreaktionsprodukte zu isolieren. Sogar Versuche, mit Hilfe der schonenden präparativen Dünnschicht-

chromatographie das Substanzgemisch zu trennen, scheiterten daran, daß zwar die beiden Produkte getrennt werden konnten, aber die anschließende DC-Kontrolle wieder das Gemisch zeigte. Vermutlich tritt Eliminierung der Estergruppe des tertiären Alkohols unter Ausbildung einer ungesättigten Monourethan-Form **38** ein, wie die Elementaranalyse zeigt.

**37****38**

Das Steroidglykol **36** wurde abschließend nach MALAPRADE⁴⁵⁾ mit Perjodsäure gespalten. Sofort nach Zugabe des Reagenzes konnte die Bildung des Methylesters **35** nachgewiesen werden. Gleichzeitig wurde Formaldehyd wie beschrieben identifiziert⁴²⁾. Aus dem Ansatz wurde in guten Ausbeuten **35** isoliert und durch vergleichende DC- und IR-Analyse charakterisiert.



45) M. Malaprade, Bull.Soc.Chim.Fr. **43**, 683 (1929)

F. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene cyclische, vinyl-
loge α -Ketolverbindungen synthetisiert und auf ihr Verhalten
gegenüber alkalischen Reagenzien sowie ihre Aktivität gegen-
über Triphenyltetrazoliumchlorid geprüft. Gleichzeitig wurden
mögliche TTC-Dehydrierungsprodukte auf unterschiedlichen Wegen
dargestellt und deren Struktur physikalisch-chemisch gesichert.

Es konnte gezeigt werden, daß die gewählten Modellsubstanzen
durch TTC, im Gegensatz zu normalen, offenen endständigen
 α -Ketolen, z.B. Desoxycorticosteron, nicht dehydriert werden.

Die beobachtete Triphenylformazanbildung bei der Umsetzung
cyclischer Ketole mit TTC in Methylenchlorid, findet durch die
Reaktion des Lösungsmittels mit TTC seine Ursache, und nicht
durch Umsetzung der α -Hydroxyketone mit TTC.

Untersuchungen zur Konstitutionsklärung des Methylierungspro-
duktes, das durch Umsatz der bei inverser TTC-Dehydrierung von
Desoxycorticosteron gebildeten α -Ketocarbonsäure mit Diazome-
than in methanolischer Lösung erhalten wurde, zeigten, daß
hierbei ein C-20 Steroidepoxid gebildet wird. Die Hydrolyse
dieser Verbindung führte zu einem Steroidglykol, das durch Um-
setzung mit Perjodsäure gespalten werden konnte. Als Reaktions-
produkte wurden der bekannte Methylester der α -Ketocarbonsäure
und Formaldehyd nachgewiesen.

Den Herren Drs. G.-A. Hoyer und G. Cleve bei der Fa.
Schering / Berlin danke ich für Aufnahme und Interpretation der NIR-Spektren.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. H. Hulpke bei der Fa.
Bayer / Wuppertal für die Hilfe und Unterweisung
in der multiplikativen Verteilung.

G. BESCHREIBUNG DER VERSUCHEDünnschichtchromatographie

Für die Dc-Analysen wurden mit Kieselgel F 254 beschichtete Glasplatten 20 × 20 cm "Merck" verwendet. Die Laufstrecke betrug 10 - 15 cm in nachstehenden Fließmitteln. Die angegebenen Verhältnisse sind Volumenverhältnisse.

Fließmittel:	I	Aceton/Petroläther	3 + 7
	II	Äther/Petroläther	3 + 7
	III	Benzol/Essigester	8 + 2
	IV	Äther/Petroläther	7 + 5
	V	Benzol Chloroform	5 + 5
	VI	Chloroform/Isopropanol	9 + 1
	VII	Benzol/Essigester	95 + 5
	VIII	Chloroform/Benzol	8 + 2
	IX	Methylenchlorid/Essigester	8 + 2
	X	Chloroform/Äthanol 99proz.	6 + 4

Die Detektion erfolgte durch:

- a) Joddampf
- b) UV-Löschung bei 254 nm
- c) gesättigte 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung
in 2 N HCl

Petroläther

Es wurde grundsätzlich Petroläther der Fraktion Sdp. 40 - 60° C verwendet.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Schmp.-Mikroskop ermittelt und unkorrigiert angegeben.

IR-Spektren

Die IR-Spektren wurden mit den Perkin-Elmer-Spektralphotometern 237 und 421 aufgenommen. Öle wurden in Chloroform, feste Stoffe als KBr-Preßlinge gemessen.

^1H -NMR-Spektren

Die ^1H -NMR-Messungen wurden mit den Varian-Spektrometer A 60 A und HA-100 durchgeführt, Tetramethylsilan als innerer Standard. Die chemische Verschiebung wird in ppm nach der δ -Skala angegeben. Die Aufnahme der Spektren erfolgte in den angegebenen Lösungsmitteln.

UV-Spektren

Die Messungen erfolgten mit einem Beckman DB-G in 1 cm Quarzküvetten. Die Aufnahme der Spektren erfolgte in Methanol als Lösungsmittel.

Massenspektren

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit dem Massenspektrometer CH 7 Varian Mat.

Gaschromatographie

Die Aufnahme der Gaschromatogramme erfolgte mit einem Gerät der Fa. Hewlett-Packard.

Säulenfüllung: 4% Silikonöl M 20 000 auf Chromosorb W AW-DMCS
60 - 80 mesh

Säulenlänge: 2 m

Durchmesser: 1/8"

Trägergas: Stickstoff

Temperatur im Einspritzblock: 230° C

Ofentemperatur: 160° C

FID: 300° C

Zum Lösen der Proben wurde Chloroform verwendet.

Säulenchromatographie

Es wurde mit Kieselgel für die Säulenchromatographie "Merck", Korngröße 0.063 - 0.2 mm gearbeitet.

Präparative Dünnschichtchromatographie

Es wurde mit üblichen, Kieselgel F 254 beschichteten Glasplatten "Merck" gearbeitet, die zur Reinigung 3mal mit Methanol p.a. gewaschen, bei Raumtemperatur luftgetrocknet und anschließend 1 Std. bei 110° C aktiviert worden waren.

Gegenstromverteilung

Die diskontinuierliche Gegenstromverteilung erfolgte in der Verteilungsbatterie "Labortec Boy 505, TM 402". Die Berechnung der Verteilungskoeffizienten (G) erfolgte durch Vergleich der von den Substanzen in der Ober- bzw. Unterphase im GC hervorgerufenen Peakflächen.

Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden im Mikrochemischen Laboratorium Ilse Beetz, Kronach und im Institut für Pharmazie der FU-Berlin durchgeführt.

Darstellung von 2-Benzylidencyclopentan-1-on (18)

84 g (1 mol) Cyclopentanon wurden mit einer Lösung von 25 g Natriumhydroxyd in 1 000 ml Wasser und 53 g (0.5 mol) frisch destilliertem Benzaldehyd gemischt und bei Raumtemperatur 1 Std. magnetisch gerührt¹⁴⁾. Der alkalische Ansatz wurde anschließend mit 3 N HCl neutralisiert und mehrmals mit insgesamt 600 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden nach dem Trocknen über Natriumsulfat am Rotationsverdampfer abgezogen. Es hinterblieb ein gelbes, aromatisches Öl, das bei 0.01 Torr fraktioniert destilliert wurde. Die Hauptfraktion ging bei 135 - 138° C über und erstarrte zu einer festen, hellgelben Masse. Umkristallisation aus Methanol. Gelbe Plättchen.

Ausbeute: 40 g (46% d.Th.)

Schmp.: 67-69° C

(Lit.¹⁴⁾: 68-69° C)

DC: einheitlich, $R_f = 0.71$ (Fließmittel II)

IR-Spektrum (KBr):

Valenzschwingungen bei 1 710 cm^{-1} (C=O)

1 620 cm^{-1} (C=C)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl_3)¹²⁾:

$\delta = 1.70 - 2.58$ ppm (Multipllett, 4 H, 4-CH₂, 5-CH₂); 2.78 - 3.17 (doppeltes Tripllett, 2 H, 3-CH₂); 7.08 - 7.58 (Multipllett, 6 H, olefin. und arom. Protonen).

Mol.-Masse (massenspektr.):

Gef.: 172

C₁₂H₁₂O (172,2)

Ber.: C 83.69 H 7.02

Gef.: C 84.10 H 6.89

Umlagerung von 18 zu 2-Benzyl-2-cyclopenten-1-on (16)¹²⁾

185 g 2-Benzylidencyclopentan-1-on (18) aus mehreren Ansätzen wurden in 1.6 l siedendem 2-Methoxyäthanol gelöst und am Rückfluß vorsichtig mit 100 ml chlorwasserstoffgesättigtem Lösungsmittel versetzt. Nach 2.5 stdg. Kochen wurde das Lösungsmittel zu größten Teil bei 12 Torr abdestilliert, der ölige Rückstand über eine Vigreux-Kolonne (10 cm) bei 0.01 Torr fraktioniert. Das Hauptprodukt destillierte bei 95 - 98° C über und ergab 80 g gelbes Öl, das sich beim Stehen langsam nach rotgrün verfärbte. Wiederholte Vakuumdestillation führte zu klarem, farblosen Öl.

Ausbeute: 72 g (39% d.Th.)

Sdp. : 99 - 101° C
bei 0.01 Torr
(Lit.¹²⁾: 130 - 140° C
bei 0.1 Torr

DC: geringfügig verunreinigt mit der Ausgangssubstanz 18,

R_f = 0.5 Hauptprodukt (Fließmittel II)

IR-Spektrum (CHCl₃):

Valenzschwingungen bei 1 687 cm⁻¹ (C=O)

1 630 cm⁻¹ (C=C)

1 600 cm⁻¹ (C=C arom.)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃)¹⁴⁾:

δ = 2.10 - 2.65 ppm (Multipllett, 4 H, 4-CH₂, 5-CH₂); 3.45 (angegähertes Tripllett, 2 H, benzyl. Protonen); 7.21 (an der Basis angespaltenes Singulett, 6 H, olefin. und arom. Protonen).

Mol.-Masse (massenspektr.)

Gef.: 172

C₁₂H₁₂O (172.2)

Oximierung von 16 zu 2-Benzyl-2-cyclopenten-1-on-oxim (16a)

Eine Mischung 0.85 g (0.005 mol) 16 und 0.40 g (0.006 mol) Hydroxylaminhydrochlorid wurden in 6 ml absol. Äthanol suspendiert, mit 6 ml Pyridin versetzt und im siedenden Wasserbad 3 Std. unter Rückfluß erhitzt⁴⁶⁾. Nach Abkühlen der klaren Lösung wurde der Äthanol größtenteils i.Vak. abgezogen und der Rest in 10 ml Wasser gegossen. Aus der dabei entstandenen milchigen Suspension fiel nach dem Stehen über Nacht ein amorpher Niederschlag aus, der abgesaugt und aus 60proz. Äthanol umkristallisiert wurde. Weiße Nadeln.

Ausbeute: 0.7 g (75% d.Th.)

Schmp.: 106 - 108° C

DC: einheitlich, $R_f = 0.72$ (Fließmittel II)

IR-Spektrum (KBr):

Valenzschwingungen bei 3 270 cm^{-1} (OH)

1 640 cm^{-1} (C=C)

1 600 cm^{-1} (C=C arom.)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl_3):

$\delta = 2.21 - 2.96$ ppm (Multipllett, 4 H, 4- CH_2 , 5- CH_2); 3.53 (angenähertes Dublett, 2 H, benzyl. Protonen); 6.00 (breites Singulett, 1 H, olefin. Proton); 7.18 (Singulett, 5 H, arom. Protonen); 8.76 (breites Singulett, 1 H, Oxim-OH, austauschbar).

Mol.-Masse (massenspekt.): Gef.: 187

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$ (187.2)

Ber.: C 76.98 H 6.99 N 7.48

Gef.: C 76.99 H 6.84 N 7.48

46) W.E. Bachmann und Ch.H. Boatner, J.Am.Chem.Soc. 58, 2097 (1936)

Darstellung von 4-Acetoxy-2-benzyl-2-cyclopenten-1-on (20)

8.5 g (0.05 mol) **16** in 20 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst wurden mit 9 g (0.06 mol) N-Bromsuccinimid am Rückfluß unter magnetischem Rühren gekocht bis sich Succinimid abgeschieden hatte (ca. 45 Min.)⁴⁷⁾. Der braunviolette Ansatz wurde heiß filtriert und am Rotationsverdampfer bei 60° C i. Vak. eingengt. Die in 100 ml Eisessig aufgenommene ölige Bromverbindung **19** wurde darauf mit 11.7 g (0.07 mol) Silberacetat versetzt unter Lichtausschluß und magnetischem Rühren 12 Std. am Rückfluß gekocht. Darauf wurde von Silberbromid und nicht umgesetztem Silberacetat abfiltriert, die Lösung eingengt, mit 200 ml n-Hexan verdünnt und 5mal mit 50 ml 2 N NaOH, anschließend 2mal mit 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung ausgeschüttelt. Die über Natriumsulfat getrocknete organische Phase wurde i. Vak. abgezogen und das gelbbraune Rohprodukt zur Reinigung destilliert. Die Hauptfraktion ging bei 125 - 130° C / 0.1 Torr als grüngelbes zähes Öl über, das dc uneinheitlich war. Neben dem Ester **20** konnten geringe Mengen Ausgangsverbindung **16** und eine dritte, unbekannte Substanz nachgewiesen werden. Trotz mehrfacher fraktionierter destillationen gelang es nicht, ein einheitliches Produkt zu isolieren. Hellgrünes Öl.

Rohproduktausbeute: 2.5 g

DC: uneinheitlich, $R_F = 0.6$ Hauptfleck (Fließmittel IV)

⁴⁷⁾ A. Roedig in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie V/4, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1960, 221

Oximierung von 20 zu 4-Acetoxy-2-benzyl-2-cyclopenten-1-on-oxim (21)

1.15 g des verunreinigten Ester 20 wurden in 30 ml 96proz. Äthanol gelöst und mit einer Mischung von 0.35 g Hydroxylaminhydrochlorid und 0.35 g Natriumacetat versetzt. Nach 10 minütigem Erwärmen des Ansatzes auf dem siedenden Wasserbad wurde 24 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Darauf wurde ein Teil des Äthanols i.Vak. abgezogen und der Rest in 20 ml Wasser gegeben. Aus der trüben Suspension bildete sich nach mehrstündigem Stehen in der Kälte ein weißer, klumpiger Niederschlag, der abgesaugt und aus 40proz. Äthanol umkristallisiert wurde. Weiße Nadeln.

Ausbeute: 300 mg

Schmp.: 103 - 106° C

DC: einheitlich, $R_f = 0.16$ (Fließmittel IV)

IR-Spektrum (KBr):

Valenzschwingungen bei 3 330 cm^{-1} (OH)

1 710 cm^{-1} (Ester)

1 640 cm^{-1} (C=C)

1 600 cm^{-1} (C=C arom.)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3):

$\delta = 2.04$ ppm (Singulett, 3 H, Estermethylprotonen); 2.47 und 2.77 (doppeltes Dublett, $J_{\text{trans}} = 2.5$ Hz, 1 H, 5-CH); 3.08 und 3.40 (doppeltes Dublett, $J_{\text{cis}} = 6$ Hz, 1 H, 5-CH); 3.59 (angenähertes Triplett, 2 H, benzyl. Protonen); 5.66 (Multi-plett, 1 H, 4-CH); 6.06 (grobes Dublett, 1 H, olefin. Proton);

7.28 (Singulett, 5 H, arom. Protonen); 7.72 (Singulett, 1 H, Oxim-OH, austauschbar).

<u>Mol.-Masse</u> (massenspektr.)	Gef.: 245
$C_{14}H_{15}NO_3$ (245.3)	Ber.: C 68.56 H 6.17 N 5.71
	Gef.: C 68.64 H 6.32 N 5.58

Reinigung von 20 mit Hilfe der diskontinuierlichen Gegenstrom-
verteilung

100 mg Estergemisch wurden in 20 ml des nachstehenden, gegeneinander abgesättigten Zweiphasensystems durch kräftiges Schütteln im Scheidetrichter verteilt.

Oberphase	=	Petroläther/Essigester	=	9.5 + 0.5
Unterphase		Dimethylformamid/Wasser		5.0 + 5.0

Nach Trennen der Phasen wurden die Ober- und Unterphasen abgetrennt und einzeln gc untersucht, um die Verteilungskoeffizienten der zu trennenden Substanzen bestimmen zu können. Für die einzelnen Komponenten wurden aus dem GC nachstehende Verteilungskoeffizienten (G) im obigen Zweiphasensystem ermittelt:

Keton 16	: G_I	= 0.40
unbekannte Substanz:	G_{II}	= 0.75
Ester 20	: G_{III}	= 1.50

Als allgemeines Maß für die Trennbarkeit zweier Substanzen gilt der Trennfaktor " β ", der sich aus dem Quotienten der Verteilungskoeffizienten ergibt und einen möglichst großen Wert besitzen, mindestens aber größer als 1 sein, da sonst keine Auftrennung des Gemisches eintreten kann.

$$\beta = \frac{G_{II} \text{ (unbekannte Substanz)}}{G_I \text{ (Ausgangsketon 16)}} = \frac{0.75}{0.40} = 1.9$$

$$\beta = \frac{G_{III} \text{ (Ester 20)}}{G_{II} \text{ (unbekannte Substanz)}} = \frac{1.50}{0.75} = 2.0$$

$$\beta = \frac{G_{III} \text{ (Ester 20)}}{G_I \text{ (Ausgangsketon 16)}} = \frac{1.50}{0.40} = 3.8$$

Aus den Trennfaktoren ging hervor, daß der Ester 20 aus dem Gemisch zu isolieren sein mußte. Da die Strukturen von 16 und 20 gesichert waren, wurde auf die Isolierung der dritten, unbekannten Substanz verzichtet, denn auf Grund der kleinen Trennfaktoren dieser Substanz zu 16 und 20 hätte die Gegenstromverteilung über eine hohe Zahl von Verteilungsstufen erfolgen müssen.

Zur Reinisolierung von 20 wurden 0.45 g des Estergemisches über 29 Stufen im oben genannten Zweiphasensystem verteilt. Wie die GC-Untersuchung der Verteilung ergab, war der Ester 20

in den Verteilungsstufen 20 - 25 in über 96proz. Reinheit gelöst. Nach Vereinigung der gesamten Phasen dieser Verteilungsstufen wurde die Mischung mit 100 ml Wasser verdünnt und im Scheidetrichter kräftig geschüttelt, die abgetrennte Unterphase noch 3mal mit frischer Oberphase extrahiert, und die gesammelten Oberphasen nach dem Trocknen i.Vak. abgezogen. Der ölige Rückstand wurde abschließend im Kugelrohr destilliert. Farbloses Öl.

Ausbeute: 75 mg

Sdp.Luftbad: 130 - 135°
bei 0.05 Torr

DC: einheitlich, $R_f = 0.6$ (Fließmittel IV)

IR-Spektrum (CHCl_3):

Valenzschwingungen bei 1 740 cm^{-1} (Ester)

1 715 cm^{-1} (C=O)

1 640 cm^{-1} (C=C)

1 600 cm^{-1} (C=C arom.)

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3): siehe theoret. Teil

Mol.-Masse (massenspekt.):

Gef.: 230

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (230.3)

Ber.: C 73.03 H 6.13

Gef.: C 73.00 H 6.11

Hydrolyse von 20 zu 2-Benzyl-4-hydroxy-2-cyclopenten-1-on (9)

1.8 g (0.008 mol) frisch destillierter Ester 20 aus mehreren analytischen Verteilungen wurden in 50 ml Methanol gelöst und mit 10 ml 3 N H_2SO_4 unter Inertgasatmosphäre 36 Std. bei Raumtemperatur magnetisch gerührt. Anschließend wurde 10 Min. am Rückfluß im siedenden Wasserbad erhitzt und rasch im Eisbad abgekühlt. Die schwach opaleszierende Lösung wurde mit 30 ml Wasser verdünnt, das Methanol am Rotationsverdampfer i.Vak. bei $30^{\circ}C$ abgezogen, die wäßrige Phase mit Äther erschöpfend extrahiert und die organische Phase mit viel Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. wurde das verbleibende Öl durch Kugelrohrdestillation bei einer Luftbadtemperatur von $135 - 140^{\circ}C / 0.2$ Torr gereinigt. Das hellgelbe Öl erstarrte in der Kälte. Umkristallisation aus Äther/Petroläther. Schwachgelbe Nadeln.

Ausbeute: 1.2 g (80% d.Th.)Schmp.: $30 - 32^{\circ}C$ DC: einheitlich, $R_f = 0.7$ (Fließmittel II)IR-Spektrum (KBr):Valenzschwingungen bei 3385 cm^{-1} (OH) 1690 cm^{-1} (C=O) 1625 cm^{-1} (C=C) 1600 cm^{-1} (C=C arom.) 1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): siehe theoret. TeilMol.-Masse (massenspektr.):

Gef.: 188

 $C_{12}H_{12}O_2$ (188.2)

Ber.: C 76.57 H 6.43

Gef.: C 76.23 H 6.52

Darstellung von 2-Benzyl-4-hydroxy-2-cyclopenten-1-on-oxim (22)

80 mg (0.0003 mol) von **21** in 20 ml Methanol gelöst wurden mit 500 mg Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser unter Stickstoff 20 Std. bei Raumtemperatur magnetisch gerührt⁴⁸⁾. Der größte Teil des Methanols wurde darauf i.Vak. bei 30° C entfernt, die wäßrige Phase mit 1 N HCl angesäuert und mit viel Äther extrahiert. Der getrocknete Äther wurde abgezogen und das kristalline Rohprodukt aus 50proz. Äthanol umkristallisiert. Weiße Nadeln.

Ausbeute: 55 mg (90% d.Th.)

Schmp.: 170 - 172° C

DC: einheitlich, $R_f = 0.2$ (Fließmittel IV)

IR-Spektrum (KBr):

Valenzschwingungen bei 3 500 - 3 100 cm^{-1} (OH)

1 670 cm^{-1} (C=N)

1 620 cm^{-1} (C=C)

1 600 cm^{-1} (C=C arom.)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO):

$\delta = 2.67 - 3.20$ ppm (mehrere, z.T. überlagerte Signale, 2 H, 5-CH₂); 3.46 (angenähertes Triplett, 2 H, benzyl. Protonen); 3.72 (breites Singulett, 1 H, -OH, austauschbar); 4.45 - 4.75 (Multiplett, 1 H, 4-CH); 5.98 (angespaltenes Dublett, 1 H, olefin. Proton); 7.24 (Singulett, 5 H, arom. Protonen); 10.53 (breit, 1 H, Oxim-OH, austauschbar).

Mol.-Masse (massenspekt.): Gef.: 203

C₁₂H₁₃NO₂ (203.2)

Ber.: C 70.92 H 6.45 N 6.89

Gef.: C 70.86 H 6.40 N 6.76

48) M. Sutter und E. Schlittler, Helv.Chim.Acta **30**, 403 (1947)

Darstellung von Phenylacetyl-malonsäure-diäthylester (23)

12.5 g (0.5 mol) Magnesiumspäne wurden in 20 ml absol. Äthanol mit 15 ml einer Mischung 80 g (0.5 mol) Malonsäurediäthylester und 40 ml absol. Äthanol unter Katalyse 0.5 ml Tetrachlorkohlenstoff bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht¹⁶⁾. In Anteilen wurde die restliche Menge der Malonestermischung derart zugetropft, daß die Reaktion in Gang blieb. Nach Abflauen der Gasentwicklung wurde dem auf Raumtemperatur abgekühlten Ansatz 150 ml absol. Äther zugegeben und zur Vervollständigung der Umsetzung am Rückfluß 30 Min. bei 80° C erhitzt.

Nach Abkühlen des Ansatzes wurden 77 g (0.5 mol) Phenylessigsäurechlorid in 80 ml absol. Äther portionsweise zugetropft, wobei heftige Gasentwicklung auftrat. Anschließend wurde 30 Min. am Rückfluß gekocht und das Reaktionsgemisch zu Abkühlung stehen gelassen. Bei Raumtemperatur wurde vorsichtig durch Zugabe von 1 000 ml Wasser und 50 ml 6 N H₂SO₄ hydrolysiert, die Ätherphase abgetrennt und letztere noch 3mal mit 6 N H₂SO₄ geschüttelt. Die mit Wasser neutral gewaschene org. Phase wurde nach Trocknung über Natriumsulfat i.Vak. abgezogen und das ölige Rohprodukt über eine 30 cm Vigreux-Kolonne fraktioniert, ohne ein einheitliches Produkt isolieren zu können. Farbloses Öl.

Ausbeute: 53 g (38% d.Th.)

Sdp.: 130 - 135° C
bei 0.05 Torr

DC: uneinheitlich, $R_f = 0.58$ Hauptprodukt (Fließmittel V)

IR-Spektrum (CHCl_3):

Valenzschwingungen bei 2 980 cm^{-1} (C-H)

1 725 cm^{-1} (Ester)

1 640 cm^{-1} (C=O)

1 600 cm^{-1} (C=C arom.)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3):

$\delta = 1.11 - 1.39$ ppm (doppeltes Triplett, 6 H, Estermethylprotonen); 3.77 und 3.90 (Singulett, 2 H, benzyl. Protonen); 3.99 - 4.46 (doppeltes Quadruplett, 4 H, Estermethylenprotonen); 4.52 (Singulett, 0.5 H, Methinproton der Ketoform); 7.25 (angespaltenes Singulett, 5 H, arom. Protonen); 13.29 (angespaltenes Singulett, 0.5 H, Enolproton, austauschbar).

Mol.-Masse (massenspektr.): Gef.: 278

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (278.3)

Umsetzung von 23 mit Hydroxylamin · HCl zu 24¹⁸⁾

280 mg (0.001 mol) **23** wurden mit 500 mg Hydroxylaminhydrochlorid und 200 mg Natriumcarbonat in 20 ml 60proz. Äthanol auf dem siedenden Wasserbad 1 Std. am Rückfluß erhitzt. Nach Abzug eines Teils des Äthanol*s* i.Vak. wurde zur Kristallisation bei erniedrigter Temperatur stehen gelassen. Umkristallisation des Hydroxyisoxazols **24** aus Äthanol. Weiße Plättchen.

Ausbeute: 150 mg (61% d.Th.) Schmp.: unscharf, 130 - 139° C

(Lit.⁴⁹⁾: unscharf, 124 - 143° C)

DC: einheitlich, $R_f = 0.35$ (Fließmittel V).

IR-Spektrum (KBr):

Valenzschwingungen bei 3 420 cm^{-1} (OH)

1 720 cm^{-1} (Ester)

Schulter bei 1 670 cm^{-1} (C=C)

1 600 cm^{-1} (C=C arom.)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3):

$\delta = 1.23$ ppm (Triplett, 3 H, Estermethylprotonen); 4.04 bis 4.40 (Quadruplett, 2 H, Estermethylenprotonen); 4.17 (Singulett, 2 H, benzyl. Protonen); 7.25 (Singulett, 5 H, arom. Protonen); 11.15 (Singulett, 1 H, Enolproton⁵⁰), austauschbar).

Mol.-Masse (massenspektr.): Gef.: 247

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (247.3)

Ber.: C 63.15 H 5.30 N 5.67

Gef.: C 62.90 H 5.22 N 5.59

49) H. Metzner, Justus Liebig's Ann.Chem.

298, 374 (1897)

50) E.P. Kohler und A.H. Blatt, J.Am.Chem.Soc.

50, 504 (1928)

Decarboxylierung von 23 zu 25

35 g (0.126 mol) 23 wurden am Rückfluß mit 8 g β -Naphthalin-sulfonsäure-Monohydrat versetzt und der Ansatz im Silikonbad innerhalb von 45 Min. auf 200° C erhitzt¹⁷⁾. Ab 125° C trat lebhaft Gasentwicklung auf, und der Ansatz färbte sich langsam rot. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, der Ansatz mit 100 ml Äther verdünnt und mehrfach mit 100 ml 10proz. Natriumcarbonatlösung, zum Schluß 5mal mit 50 ml Wasser, gewaschen. Das nach Abziehen des getrockneten Lösungsmittels i.Vak. verbleibende rotbraune, ölige Produkt wurde zur Reinigung mehrmals über eine 10 cm Vigreux-Kolonne fraktioniert, ohne jedoch vollständig von der Ausgangsverbindung abtrennen zu können. Farbloses Öl.

Ausbeute: 6.0 g (23% d.Th.) Sdp.: 103 - 106° C bei 0.05 Torr
(Lit.⁵¹⁾: 118 - 123° C bei 0.6 Torr)

DC: uneinheitlich, $R_f = 0.4$ Hauptfleck (Fließmittel V)

IR-Spektrum (CHCl₃):

Valenzschwingungen bei 1 735 cm⁻¹ (Ester)

1 695 cm⁻¹ (C=O)

1 600 cm⁻¹ (C=C arom.)

51) H.E. Zaugg, J.Am.Chem.Soc. **68**, 2492 (1946)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ = 1.25 ppm (Triplett, 3 H, Estermethylprotonen); 3.44 (Singulett, 2 H, benzyl. Protonen); 3.91 (Singulett, 2 H, Methylenprotonen); 4.44 (Quadruplett, 2 H, Estermethylenprotonen); 7.27 (Singulett, 5 H, arom. Protonen).

Mol.-Masse (massenspektr.):

Gef.: 206

C₁₂H₁₄O₃ (206.2)

Verseifung von 25 zu 26

4.12 g (0.02 mol) **25** in 20 ml Methanol wurden mit 20 ml frisch bereiteter 2proz. Kaliumhydroxydlösung versetzt und 3 Tage in der Kälte hydrolysiert. Nach Zugabe von 100 ml Wasser wurde der größte Teil des Methanols i.Vak. bei 30° C abgezogen und vom nicht hydrolysierten Ester **25** durch Ätherextraktion getrennt. Nach vorsichtigem Ansäuern mit gekühlter 2 N HCl wurde mit viel Äther extrahiert, die getrocknete org. Phase bei 30° C i.Vak. teilweise entfernt und durch tropfenweise Zugabe von Petroläther angefällt. Kristallisation bei niedriger Temperatur. Weiße Plättchen.

Ausbeute : 1.7 g (48% d.Th.)

Schmp.: 66 - 67° C

DC: einheitlich, R_f = 0.2 (Fließmittel VI, Schwanzbildung)

IR-Spektrum (KBr):Valenzschwingungen bei 3 200 - 2 850 cm^{-1} (OH)1 710 cm^{-1} (C=O)Mol.-Masse (massenspektr.):

Gef.: 178

 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$ (178.2)

Ber.: C 67.41 H 5.66

Gef.: C 67.29 H 5.41

Kondensation von 26 mit Phenylglyoxal zu 27

3.7 g (0.02 mol) **26** wurden in 50 ml Eiswasser suspendiert und unter magnetischem Rühren im Eisbad mit 5proz. Kaliumhydroxidlösung bis zum Neutralpunkt titriert (Spezialindikator "Merck", pH-Bereich 6.5 - 10.0). Zu dieser Lösung wurden 3.35 g (0.025 mol) Phenylglyoxal, in 20 ml Eiswasser suspendiert, gegeben und der Ansatz durch weitere Zugabe von 5proz. Kaliumhydroxidlösung auf einen pH-Wert von 7.6 - 7.8 gebracht. Nach 1 Std. zeigte die Bildung von CO_2 den Beginn der Kondensation unter quasi "physiologischen" Bedingungen an. Der Ansatz wurde 24 Std. bei Raumtemperatur kräftig magnetisch gerührt, und darauf das abgeschiedene zähe, ölige Kondensat durch Ätherextraktion isoliert. Das Rohprodukt konnte weder durch Destillation noch durch Kristallisation gereinigt werden.

Rohproduktausbeute: 5.0 gDC: uneinheitlich, $R_f = 0.8$ Hauptfleck (Fließmittel III)Mol.-Masse (massenspektr.):

Gef.: 268

 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (268.3)

Cyclisierung von 27 zu 4-Hydroxy-2,3-diphenyl-2-cyclopenten-1-on (10)

Zu 100 ml einer 1.5proz. frisch bereiteten Natriumhydroxydlösung wurden unter Stickstoff 4.5 g (0.017 mol) Kondensat **27** in 30 ml Chloroform gegeben. Nach 12 stdg. magnetischen Rühren wurde die intensiv rot gefärbte Chloroformphase abgetrennt, die wäßrige alkalische Phase noch 3mal mit je 20 ml Chloroform extrahiert und die vereinigten, getrockneten Chloroformextrakte i.Vak. abgezogen. Das harzige Rohprodukt wurde mit wenig absol. Äther angerieben, der sich bildende amorphe Niederschlag abfiltriert, mit eisgekühltem absol. Äther gewaschen und aus Chloroform/Petroläther in der Kälte zur Kristallisation gebracht. Weiße Nadeln.

Ausbeute: 1.2 g (28% d.Th.) Schmp.: 122 - 123° C

DC: einheitlich, $R_f = 0.05$ (Fließmitteln II)

IR-Spektrum (KBr):

Valenzschwingungen bei 3 450 cm^{-1} (OH)
 1 685 cm^{-1} (C=O)
 1 625 cm^{-1} (C=C)
 1 600 cm^{-1} (C=C arom.)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3): siehe theoret. Teil

Mol.-Masse (massenspekt.):

Gef.: 250

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (250.3)

Ber.: C 81.58 H 5.64

Gef.: C 81.59 H 5.42

Darstellung von Propionyl-malonsäure-diäthylester 28

Zu 0.5 mol analog der Darst. von **23** gewonnener ätherischer Magnesium-Malonesterverbindung⁵²⁾ wurden 64 g (0.5 mol) Propionylchlorid in 50 absol. Äther getropft und nach dem Abflauen der Reaktion zur Vervollständigung der Umsetzung 30 Min. am Rückfluß gekocht.

Nach Aufarbeitung, wie bei der Darstellung von **23** beschrieben, wurde das ölige Rohprodukt über eine 30 cm Vigreux-Kolonne i. Vak. fraktioniert. Die bei 125 - 130° C / 19 Torr übergehende Hauptfraktion bestand aus einem Gemisch von Malonester und Propionylmalonester, das durch Destillation über eine Drehbandkolonne weitgehend getrennt werden konnte. Farbloses Öl.

Ausbeute: 26 g (24% d.Th.) Sdp.: 124 - 128° C bei 19 Torr
(Lit.⁵²⁾: 137° C bei 14 Torr)

DC: uneinheitlich, $R_f = 0.86$ Hauptfleck (Fließmittel VII)

IR-Spektrum (CHCl₃):

Valenzschwingungen bei 2 980 cm⁻¹ (C-H)

1 720 cm⁻¹ (Ester)

Mol.-Masse (massenspektr.) Gef.: 216

C₁₀H₁₆O₅ (216.3)

52) K.v. Auwers und E. Auffenberg, Ber. Dtsch. Chem. Ges.

50, 929 (1917)

Umsetzung von 28 mit Hydroxylamin · HCl zu 29

Zu 5 g (0.023 mol) **28** in 30 ml 60proz. wäßrigen Äthanol wurde eine feinverriebene Mischung von 1.5 g Hydroxylaminhydrochlorid und 0.5 g Natriumcarbonat gegeben, der Ansatz 1 Std. am Rückfluß erhitzt und darauf ein Teil des Äthanols i. Vak. entfernt. Das in der Kälte ausfallende Hydroxyisoxazol **29** wurde aus 40proz. Äthanol umkristallisiert. Feine weiße Nadeln.

Ausbeute: 2 g (47% d.Th.)

Schmp.: 138 - 140° C

DC: einheitlich, $R_f = 0.5$ (Fließmittel VII)

IR-Spektrum (KBr):

Valenzschwingungen bei 3 400 cm⁻¹ (OH)

1 730 cm⁻¹ (Ester)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ = 1.33 ppm (zwei sich teilweise überlagernde Triplets, 6 H, Methylprotonen); 2.95 (Quadruplett, 2 H, Methylenprotonen); 4.28 (Quadruplett, 2 H, Estermethylenprotonen); 11.67 (Singulett, 1 H, Enolproton⁵⁰), austauschbar).

Mol.-Masse (massenspekt.): Gef.: 185

C₈H₁₁NO₄ (185.2)

Ber.: C 51.89 H 5.99 N 7.56

Gef.: C 52.10 H 6.25 N 7.51

Decarboxylierung von 28 zu 3-Oxovaleriansäure-äthylester (30)¹⁷⁾

71 g (0.33 mol) **28** aus mehreren Ansätzen wurden mit 4 g β -Naphthanlinsulfonsäure-Monohydrat im Ölbad im Verlauf von 45 Min. auf 200° C erhitzt und dadurch zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung wie bei der Darstellung von **25** beschrieben, verblieb ein dickflüssiges Rohprodukt, das i.Vak. bei 20 Torr mehrfach über eine 30 cm Vigreux-Kolonne fraktioniert wurde. Die farblose Hauptfraktion konnte weder zur Kristallisation gebracht werden, noch gelang es, von einem per DC deutlich nachweisbaren Nebenprodukt, das nach seinem R_f -Wert (0.29, Fließmittel VIII) Malonester sein könnte, abzutrennen. Farbloses Öl.

Ausbeute: 26 g

Sdp.: 95 - 110° C bei 20 Torr

(Lit.¹⁷⁾: 100 - 105° C bei 22 Torr)

DC: uneinheitlich, R_f = 0.4 Hauptfleck (Fließmittel VIII)

Darstellung von 4-Hydroxy-2,3-dimethyl-2-cyclopenten-1-on (11)

26 g eines Gemisches **30** und unsubstituiertem Malonester wurden in 100 ml Methanol in der Kälte mit 60 ml 5proz. wäBriger Kaliumhydroxydlösung 3 Tage hydrolysiert. Nach Entfernen des Methanols i.Vak. bei Raumtemperatur wurde der alkalische Ansatz mit viel Äther extrahiert. Durch vorsichtiges Ansäuern der wäBrigen Phase mit 2 N HCl in der Kälte fiel die freie Säure **31** ölig aus und konnte durch Extraktion mit kaltem Äther isoliert werden. Der getrocknete Äther wurde i.Vak. bei Raumtemperatur abgezogen. Farbloses Öl.

Ausbeute: 9 g

8.4 g (0.07 mol) **31** wurden sofort in 50 ml eisgekühltem Wasser dispergiert (pH-Wert der Dispersion: 2). Durch tropfenweise Zugabe von 5proz. gekühlter Kaliumhydroxidlösung wurde der Ansatz neutralisiert und mit 5.04 g (0.07 mol) Methylglyoxal in 20 ml kaltem Wasser versetzt. Nach weiterer Zugabe von Kaliumhydroxidlösung bis zum pH-Wert von 7.8 wurde der Ansatz 24 Std. magnetisch bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend Extraktion mit Essigester und Abziehen der getrockneten org. Phase lieferte bräunlich gelbes Kondensat **32**. Das Kondensat konnte weder zur Kristallisation gebracht werden, noch gelang es, durch Destillation ein einheitliches Produkt zu gewinnen.

Ausbeute: 3 g (30% d.Th.)

DC: uneinheitlich, $R_f = 0.84$ Hauptfleck (Fließmittel X)

Zu 20 ml 2proz. Natriumhydroxidlösung wurden unter Stickstoff 200 mg Kondensat **32**, in 10 ml Chloroform gelöst, gegeben und 12 Std. zur Cyclisierung bei Raumtemperatur magnetisch gerührt. Die erschöpfende Extraktion mit Chloroform lieferte nach dem Eindampfen der getrockneten org. Phase i.Vak. bei Raumtemperatur ein rotbraunes öliges Rohprodukt, das zur Reinigung im Kugelrohr destilliert wurde. **11** ging als klares, hellgrünes Öl bei einer Luftbadtemperatur von 90°C / 0.05 Torr über. Das Öl kristallisierte nach dem Anreiben mit absol. Äther in der Kälte. Umkristallisation aus absol. Äther. Weiße Nadeln.

Ausbeute: 70 mg (40% d.Th.)

Schmp.: $36 - 38^{\circ}\text{C}$

DC: einheitlich, $R_f = 0.1$ (Fließmittel III)

IR-Spektrum (CHCl_3):

Valenzschwingungen bei 3400 cm^{-1} (OH)

1695 cm^{-1} (C=O)

1660 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3): siehe theoret. Teil

Mol.-Masse (massenspektr.):

Gef.: 126

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$ (126.2)

Ber.: C 66.64 H 7.99

Gef.: C 66.50 H 7.92

Oxidation von 9 mit Mangan-IV-Oxid in neutralem Medium zu 9a

300 mg (0.0016 mol) **9** wurden in 10 ml getrocknetem Benzol gelöst und mit frisch gefälltem Mangan-IV-Oxid "Merck" zur Reaktion gebracht. Nach 48 stdg. magnetischem Rühren bei Raumtemperatur zeigte das DC die Vollständigkeit der Umsetzung an. Der Ansatz wurde filtriert, das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und das Rohprodukt aus Chloroform / n-Hexan umkristallisiert. Hellgelbe Nadeln.

Ausbeute: 224 mg (75% d.Th.)

Schmp.: 42 - 43° C

DC: einheitlich, $R_f = 0,5$ (Fließmittel II)

IR-Spektrum (KBr):

Valenzschwingungen bei 1 735 cm^{-1} (C=O)

1 690 cm^{-1} (C=O)

Schulter bei 1 645 cm^{-1} . (C=C)

1 600 cm^{-1} (C=C arom.)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3):

$\delta = 2.84$ ppm (Singulett, 2 H, 5- CH_2); 3.72 (angenähertes Triplet, 2 H, benzyl. Protonen); 6.73 (Triplet, 1 H, olefin. Proton); 7.24 (Singulett, 5 H, arom. Protonen).

Mol.-Masse (massenspektr.):

Gef.: 186

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (186.2)

Ber.: C 77.40 H 5.41

Gef.: C 77.29 H 5.54

Oxidation von 9 mit JONES-Reagenz zu 5-Benzyl-4-cyclopenten-1,3-dion (9a)

200 mg (0.001 mol) **9** gelöst in 5 ml Aceton wurden im Eisbad bei 0° C mit einer Mischung von 500 mg CrO₃ in 2 ml Wasser und 1 ml konz. H₂SO₄ unter magnetischem Rühren zur Reaktion gebracht. Nach 10 Min. war die Umsetzung beendet. Der mit 50 ml Wasser verdünnte Ansatz wurde mit Äther erschöpfend extrahiert, die gelbe org. Phase mit viel Wasser neutral gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat i.Vak. abgezogen. Der ölige Rückstand wurde im Kugelrohr bei einer Luftbadtemperatur von 120° C / 0.2 Torr destilliert. Das bei niedrigerer Temperatur erstarrende hellgelbe Öl konnte aus Chloroform / n-Hexan kristallin gewonnen werden. Gelblich weiße Nadeln.

Ausbeute: 156 mg (84% d.Th.)

Schmp.: 42 - 43° C

DC: einheitlich, $R_f = 0.5$ (Fließmittel II)

IR-Spektrum (KBr): deckungsgleich mit dem Spektrum von **9a**
aus der Mangan-IV-Oxidation

Mischschmp.: keine Depression

Versuch der Oxidation von 9 in alkalischem Medium

200 mg (0.001 mol) **9** in 20 ml Methanol wurden mit einer Lösung von 1.65 g (0.005 mol) Kaliumhexacyanoferrat-(III) in 5 ml Wasser und 1 ml 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung unter Stickstoff zur Reaktion gebracht. Das DC des Ansatzes zeigte nach 30 Min. zwar völlige Abwesenheit der Ausgangsverbindung neben einigen Zersetzungsprodukten, aber keine Bildung von **9a**, wie durch Vergleich mit authentischer Substanz nachgewiesen wurde. Deshalb wurde auf weitere Aufarbeitung verzichtet.

Oxidation von 10 mit JONES-Reagenz zu 4,5-Diphenyl-4-cyclopenten-1,3-dion (10a)

150 mg (0.0006 mol) **10** wurden in Analogie zu der Darstellung von **9a** in saurem Medium mit CrO_3 zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung des Ansatzes wurde das Rohprodukt aus n-Hexan umkristallisiert. Feine, hellgelbe Nadeln.

Ausbeute: 90 mg (60% d.Th.)

Schmp.: 158 - 159° C

DC: einheitlich, $R_f = 0.55$ (Fließmittel II)

IR-Spektrum (KBr):

Valenzschwingungen bei 1 755 und 1 730 cm^{-1} (C=O)

1 695 cm^{-1} (C=C)

1 600 cm^{-1} (C=C arom.)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ = 3.20 ppm (Singulett, 2 H, 5-CH₂); 7.33 (Singulett, 10 H, arom. Protonen).

Mol.-Masse (massenspektr.):

Gef.: 248

C₁₇H₁₂O₂ (248.3)

Ber.: C 82.24 H 4.87

Gef.: C 82.37 H 4.90

Oxidation von 10 im Neutralen mit Mangan-IV-Oxid zu 10a

300 mg (0.0012 mol) **10** wurden entsprechend METH-COHN²²⁾ in 5 ml Benzol mit 1 g frisch gefälltem Mangan-IV-Oxid "Merck" 8 Std. zur Reaktion gebracht. Nach üblicher Aufarbeitung und Umkristallisierung des Rohprodukts aus n-Hexan verblieben kräftig gelbe Nadeln.

Ausbeute: 195 mg (65% d.Th.)

Schmp.: 158° C

DC: einheitlich, $R_f = 0.55$ (Fließmittel II)

IR-Spektrum (KBr): deckungsgleich mit dem Spektrum von **10a**
aus der JONES-Oxidation

Mischschmp.: keine Depression

Oxidation von 10 mit $K_3[Fe(CN)_6]$ in alkalischer Medium

100 mg (0.0004 mol) **10** in 20 ml Methanol gelöst, wurden wie bei dem Versuch der alkalischen Oxidation von **9** beschrieben, mit Kaliumhexacyanoferrat-(III)-Lösung und 1 ml 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung 3 Std. unter magnetischem Rühren zur Reaktion gebracht. Der Ansatz wurde darauf mit 100 ml Wasser versetzt, mit Äther erschöpfend extrahiert und die org. Phase mit Wasser neutral gewaschen. Nach Abziehen des getrockneten Äthers i.Vak. konnte das in Chloroform aufgenommene ölige Rohprodukt, durch tropfenweisen Zusatz von n-Hexan, in der Kälte zur Kristallisation gebracht werden.

Ausbeute: 40 mg (40% d.Th.)

Schmp.: 158 - 159° C

DC: einheitlich, $R_f = 0.5$ (Fließmittel II)

IR-Spektrum (KBr): deckungsgleich mit dem Spektrum authentischer Substanz (siehe oben)

Mischschmp.: keine Depression

Oxidation von **11** mit JONES-Reagenz zu 4,5-Dimethyl-4-cyclopenten-1,3-dion (**11a**)

300 mg (0.0024 mol) **11** wurden analog **9** und **10** 10 Min. mit CrO_3 in der Kälte zur Reaktion gebracht und wie beschrieben aufgearbeitet. Das ölige Rohprodukt wurde in der Kälte aus Äther / Petroläther umkristallisiert. Schwach gelbe Nadeln.

Ausbeute: 240 mg (80% d.Th.)

Schmp.: 43 - 45° C

DC: einheitlich, $R_f = 0.6$ (Fließmittel III)

IR-Spektrum (KBr):

Valenzschwingungen bei 1 730 cm^{-1} (C=O)

1 690 cm^{-1} (C=O)

1 625 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3):

$\delta = 2.01$ ppm (Singulett, 6 H, Methylprotonen); 2.86 (Singulett, 2 H, 5- CH_2).

Mol.-Masse (massenspekttr.):

Gef.: 124

$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2$ (124.1)

Ber.: C 67.73 H 6.50

Gef.: C 67.52 H 6.32

Oxidation von 11 mit Mangan-IV-Oxid in neutralem Medium zu 11a

150 mg (0.0012 mol) 11 in 5 ml Benzol wurden analog 9 und 10 mit 1 g frisch gefälltem Mangan-IV-Oxid "Merck" 3 Std. bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Filtrieren und Abziehen der org. Phase wurde das Rohprodukt aus Äther / Petroläther umkristallisiert. Schwachgelbe Nadeln.

Ausbeute: 106 mg (84% d.Th.)

Schmp.: 43 - 44° C

DC: einheitlich, $R_f = 0.6$ (Fließmittel III)

IR-Spektrum (KBr): deckungsgleich mit dem Spektrum von 11a
aus der JONES-Oxidation

Mischschmp.: keine Depression mit 11a

Versuch der Oxidation von 11 in alkalischem Medium

150 mg (0.0012 mol) **11** in 20 ml Methanol wurden analog **9** und **10** mit 1.65 g (0.005 mol) Kaliumhexacyanoferrat-(III) in 5 ml Wasser bei Raumtemperatur zur Umsetzung gebracht. Da dc bereits nach 10 Min. die Ausgangsverbindung nicht mehr nachzuweisen und lediglich Polymerisat gebildet worden war, mußte auf weitere Aufarbeitung verzichtet werden.

Umsetzung von 9 mit TTC

500 mg (0.0026 mol) 2-Benzyl-4-hydroxy-2-cyclopenten-1-on (**9**) in 20 ml Methylenchlorid wurden unter Stickstoff, Eiskühlung und unter Ausschluß von Tageslicht mit 1.0 g (0.003 mol) TTC versetzt und der Ansatz nach dem Alkalisieren mit 1.5 g 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung magnetisch gerührt. Nach etwa 3 Min. war deutlich die Bildung von Triphenylformazan **2** zu erkennen, so daß nach 2.5 stdg. Reaktionszeit zuerst mit 1 N NaOH, darauf mit 1 N H₂SO₄ extrahiert wurde, um eines der dc neben Triphenylformazan **2** nachgewiesenen Hauptprodukte aus dem Reaktionsgemisch isolieren zu können, was jedoch mißlang. Der Ansatz wurde anschließend mit viel Wasser neutral gewaschen, das getrocknete Lösungsmittel i.Vak. abgezogen, der zähflüssige Rückstand in wenig Äther / Petrol-äther (3 + 7) aufgenommen und mit einer vorbereiteten Kieselgelsäule aufgetrennt (Länge der Säule: 50 cm, ø der Säule:

1.5 cm, Kieselgelmenge: 65 g, Elutionsmittel: Äther / Petrol-äther (3 + 7), Tropfenfolge: ca. 20 / Min.).

Ausbeute:

a) Triphenylformazan **2**: 225 mg (25% d.Th.) Schmp.: 168 - 170° C
(Lit.⁵³): 169 - 170° C)

b) Ausgangsketol **9**: 75 mg (15% d.Th.)

c) Reaktionsprodukte: 80 mg insgesamt, nicht weiter untersucht

DC: Triphenylformazan, $R_f = 0.95$ (Fließmittel II)

IR-Spektrum (KBr): deckungsgleich mit dem Spektrum von authentischem Material **2**

Mischschmp.: keine Depression

Umsetzung von **10** mit TTC

1 g (0.004 mol) 4-Hydroxy-2,3-diphenyl-2-cyclopenten-1-on (**10**) wurden mit 1.67 g (0.005 mol) TTC und 2.5 g 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung wie oben unter Standardbedingungen 2.5 Std. zur Umsetzung gebracht. Aufarbeitung wie bei der Reaktion von **9** mit TTC beschrieben.

Ausbeute:

a) Triphenylformazan **2**: 450 mg (30% d.Th.) Schmp.: 168 - 170° C

b) Ausgangsketol **10**: 550 mg (55% d.Th.)

c) Reaktionsprodukte: 200 mg, nicht weiter untersucht

53) M. Busch und H. Pfeiffer, Ber.Dtsch.Chem.Ces. **59**, 1162 (1926)

DC: Triphenylformazan, $R_f = 0.95$ (Fließmittel II)

IR-Spektrum (KBr) des Triphenylformazans **2** und des Ausgangs-
ketols **10** deckungsgleich mit den Spektren
der authentischen Verbindungen

Mischschmp.: keine Depression mit den Originalverbindungen

Umsetzung von 11 mit TTC

300 mg (0.0024 mol) 4-Hydroxy-2,3-dimethyl-2-cyclopenten-1-on
(**11**) in 20 ml Methylenchlorid wurden mit 1 g (0.003 mol) TTC
und 1.5 g der quartären Base 2.5 Std. zur Reaktion gebracht
(Standardbedingungen). Aufarbeitung wie bei der Umsetzung von
9 mit TTC beschrieben.

Ausbeute:

- a) Triphenylformazan **2**: 198 mg (22% d.Th.) Schmp.: 168 - 170° C
- b) Reaktionsprodukte: 170 mg, nicht weiter untersucht

DC: Triphenylformazan, $R_f = 0.95$ (Fließmittel II)

IR-Spektrum (KBr) des Triphenylformazans **2** deckungsgleich mit
dem Spektrum von authentischem Material

Mischschmp.: keine Depression mit authentischem Triphenyl-
formazan

Stabilitätsprüfung der Modellsubstanzen 9, 10 und 11 gegenüber
40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung

Fünf Ansätze von 100 mg jeder Modellsubstanz in 10 ml Methylenchlorid wurden unter Standardbedingungen mit 2 g der quartären Base versetzt, in Abständen von je 1 Std. chromatographiert und säulenchromatographisch nach dem Neutralwaschen mit Wasser und Abziehen des getrockneten Lösungsmittels aufgearbeitet (Kieselgelsäule, Länge der Säule: 10 cm, ϕ der Säule: 1 cm, Kieselgelmenge: 18g, Elutionsmittel: Äther / Petroläther 3 + 7, Tropfenfolge: ca. 20 / Min.).

Ausbeute: nach 2 Std. Ketol 9: 75 mg (75% d. Einwaage)

Ketol 10: 95 mg (95% d. Einwaage)

Ketol 11: 65 mg (65% d. Einwaage)

Vergleiche Tab. 6

Stabilitätsprüfung der Diketone 9a, 10a und 11a gegenüber
40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung

100 mg jedes Diketons in 20 ml Methylenchlorid wurden mit 1 g des Alkalisierungsmittels unter Standardbedingungen versetzt und die Ansätze in Abständen von 10 Min. dc verfolgt. Bereits nach 10 Min. waren 11a, nach 20 Min. 9a polymerisiert und nicht mehr nachweisbar. Lediglich 10a war auch nach 2.5

stdg. Reaktionszeit dc deutlich zu identifizieren und konnte teilweise wie oben säulenchromatographisch zurückgewonnen werden.

Ausbeute: 70 mg (70% d.Th.)

IR-Spektrum (KBr): deckungsgleich mit dem Spektrum von **10a**

Umsetzung von **10** und **10a** mit TTC

500 mg (0.002 mol) 4-Hydroxy-2,3-diphenyl-2-cyclopenten-1-on (**10**) und 500 mg (0.002 mol) 4,5-Diphenyl-4-cyclopenten-1,3-dion (**10a**) wurden in je 20 ml Methylenchlorid gelöst, mit 670 mg (0.002 mol) TTC versetzt und die Ansätze mit 800 mg (0.002 mol) 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung alkalisiert. Nach 2.5 stdg. Umsetzung unter Standardbedingungen wurden die Ansätze neutral gewaschen, die getrockneten Lösungsmittel i.Vak. bei 30° C abgezogen und die Rückstände über eine Kieselgelsäule fraktioniert (Kieselgelmenge: 65 g, Länge der Säule 50 cm, Ø der Säule 1.5 cm, Elutionsmittel: Äther / Petroläther 3 + 7, Tropfenfolge: ca. 20 / Min.).

<u>Ausbeuten:</u> Ketolansatz 10 :	Triphenylformazan 2 :	168 mg
		(28% d.Th.)
	Ketol 10	: 250 mg
		(50% d.Einwaage)
	Reaktionsprodukte	: 180 mg

Diketonansatz **10a**: Triphenylformazan **2**: 150 mg
 (25% d.Th.)
 Diketon **10a** : 50 mg
 (10% d.Einwaage)
 Reaktionsprodukte : 230 mg

Die Reaktionsprodukte wurden nicht weiter untersucht.

Umsetzung von **10** und **10a** mit TTC und Überschuß der quartären
 Base

Je 500 mg (0.002 mol) **10** und **10a** wurden in 20 ml Methylenchlorid wie oben, nach Zusatz von 670 mg (0.002 mol) TTC, mit 3.34 g (0.008 mol) 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung unter Standardbedingungen 2.5 Std. umgesetzt. Aufarbeitung säulenchromatographisch wie oben.

Ausbeuten: Ketolansatz **10** : Triphenylformazan **2**: 150 mg
 (25% d.Th.)
 Ketol **10** : 280 mg
 (56% d.Einwaage)
 Reaktionsprodukte : 220 mg
 Diketonansatz **10a**: Triphenylformazan **2**: 180 mg
 (30% d.Th.)
 Diketon **10a** : 30 mg
 (6% d.Einwaage)
 Reaktionsprodukte : 260 mg

Die Reaktionsprodukte wurden nicht weiter untersucht.

Umsetzung von 10 und 10a mit äquimolaren Mengen 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung ohne TTC

Je 150 mg (0.0006 mol) **10** und **10a** in 20 ml Methylenchlorid gelöst wurden mit 250 mg (0.0006 mol) des Alkalisierungsmittels wie bisher unter Standardbedingungen 2.5 Std. zur Reaktion gebracht. Übliche Aufarbeitung und säulenchromatographische Trennung von geringen Nebenprodukten (Kieselgelsäule, Kieselgelmenge: 18 g, Länge der Säule: 10 cm, ϕ der Säule: 1 cm, Elutionsmittel: Äther / Petroläther 3 + 7, Tropfenfolge: ca. 20 / Min.).

Ausbeuten: Ketol **10** : 135 mg (90% d.Einwaage)

Diketon **10a**: 98 mg (65% d.Einwaage)

Umsetzung von 9 und 9a mit TTC

Je 500 mg (0.0026 mol) 2-Benzyl-4-hydroxy-2-cyclopenten-1-on (**9**) und 5-Benzyl-4-cyclopenten-1,3-dion (**9a**) in 20 ml Methylenchlorid wurden mit 870 mg (0.0026 mol) TTC in 10 ml Methylenchlorid versetzt und 30 Min. unter Standardbedingungen mit äquimolaren Mengen 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung zur Umsetzung magnetisch gerührt. Aufarbeitung des mit Wasser neutral gewaschenen Ansatzes wie bisher über eine Kieselgelsäule nach Abzug des getrockneten Lö-

sungsmittels i.Vak. bei 30° C (Kieselgelmenge: 65 g, Länge der Säule: 50 cm, ø der Säule: 1.5 cm, Elutionsmittel: Äther / Petroläther 3 + 7, Tropfenfolge: ca. 20 / Min.).

Ausbeuten: Ketolansatz 9 : Triphenylformazan 2: 156 mg

(20% d.Th.)

Ketol 9 : 460 mg

(92% d. Einwaage)

Reaktionsprodukte : 90 mg

Diketonansatz **9a**: Triphenylformazan **2**: 203 mg

(26% d.Th.)

Diketon 9a : — — — —

Reaktionsprodukte : 135 mg

Die Reaktionsprodukte wurden nicht weiter untersucht.

Umsetzung von **9** und **9a** mit TTC und Überschuß der quartären Base

Je 100 mg (0.0005 mol) **9** und **9a** wurden in 20 ml Methylenchlorid gelöst mit 167 mg (0.0005 mol) TTC und anschließendem Zusatz von 630 mg (0.0015 mol) 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung zur Umsetzung gebracht. Der Ansatz wurde nach 30 minütiger Reaktionszeit unter Standardbedingungen und magnetischem Rühren wie oben aufgearbeitet.

Ausbeuten: Ketolansatz **9** : Triphenylformazan **2**: 33 mg
 (22% d.Th.)

Ketol **9** : 89 mg
 (89% d.Einwaage)

Reaktionsprodukte : 108 mg

Diketonansatz **9a**: Triphenylformazan **2**: 42 mg
 (28% d.Th.)

Diketon **9a** : ---

Reaktionsprodukte : 170 mg

Die Reaktionsprodukte wurden nicht weiter untersucht.

Umsetzung von **11** und **11a** mit TTC und äquimolaren Mengen
 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lö-
 sung

150 mg (0.0012 mol) 4-Hydroxy-2,3-dimethyl-2-cyclopenten-1-on
 (**11**) und 150 mg (0.0012 mol) 4,5-Dimethyl-4-cyclopenten-1,3-
 dion (**11a**) wurden in 20 ml Methylenchlorid mit 400 mg (0.0012
 mol) TTC, darauf mit 500 mg (0.0012 mol) des Alkalisierungs-
 mittels versetzt und 20 Min. unter Standardbedingungen und
 magnetischem Rühren umgesetzt. Nach dem Neutralwaschen und
 Abziehen der getrockneten Lösungsmittel i.Vak. wurden die
 Rückstände wie bisher säulenchromatographisch aufgearbeitet.

Ausbeuten: Ketolansatz **11** : Triphenylformazan **2**: 69 mg
(19% d.Th.)

Ketol **11** : ---

Reaktionsprodukte : 160 mg

Diketonansatz **11a**: Triphenylformazan **2**: 90 mg
(25% d.Th.)

Diketon **11a** : ---

Reaktionsprodukte : 190 mg

Die Reaktionsprodukte wurden nicht weiter untersucht.

Umsetzung von **11** und **11a** mit TTC und Überschuß der quartären
Base

300 mg (0.0024 mol) **11** und 300 mg (0.0024 mol) **11a** wurden in 20 ml Methylenchlorid gelöst. Nach Zugabe von 800 mg (0.0024 mol) TTC wurde mit 1.5 g (0.0036 mol) 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung versetzt und unter Standardbedingungen 20 Min. zur Reaktion gebracht. Nach dem Neutralwaschen und Abziehen der getrockneten Lösungsmittel i.Vak. bei 30° C wurden die Rückstände säulenchromatographisch aufgearbeitet.

Ausbeuten: Ketolansatz **11** : Triphenylformazan **2**: 100 mg
(14% d.Th.)

Ketol **11** : ---

Reaktionsprodukte : 170 mg

Diketonansatz **11a**: Triphenylformazan **2**: 135 mg
(19% d.Th.)

Diketon **11a** : ---

Reaktionsprodukte : 210 mg

Die Reaktionsprodukte wurden nicht weiter untersucht.

Umsetzung von TTC in verschiedenen Lösungsmitteln

Je 500 mg (0.0015 mol) TTC in je 20 ml verschieden polaren Lösungsmittel (vergleiche *Tab. 8*) wurden unter Standardbedingungen mit äquimolaren Mengen 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung versetzt und in Abständen weniger Min. dc verfolgt. Nach 15 Min. wurden die Ansätze in Acetonitril und 50proz. wäßrigen Aceton mit 200 ml Wasser versetzt mit viel Äther extrahiert, die org. Phasen mit Wasser neutral gewaschen und nach dem Trocknen i.Vak. abgezogen. Die öligen Rückstände wurden zur Ermittlung der gebildeten Triphenylformazanmengen in wenig Äther / Petroläther (3 + 7) aufgenommen und mittels einer Kieselgelsäule isoliert (Kieselgelmenge: 65 g, Länge der Säule: 65 cm, ϕ der Säule: 1.5 cm, Elutionsmittel: Äther / Petroläther 3 + 7, Tropfenfolge: ca. 20 / Min.).

Die Methylenchlorid- und Chloroformansätze konnten direkt mit Äther erschöpfend extrahiert, die org. Phasen neutral gewaschen und nach dem Trocknen i.Vak. entfernt werden. Die Rückstände wurden wie oben aufgearbeitet.

Ausbeuten von Triphenylformazan :

Acetonitrilansatz	: 34% d.Th., Schmp.: 168 - 170° C
Acetonansatz	: 46% d.Th., Schmp.: 168 - 170° C
Methylenchloridansatz:	28% d.Th., Schmp.: 168 - 170° C
Chloroformansatz	: 30% d.Th., Schmp.: 168 - 170° C

IR-Spektrum (KBr):

Valenzschwingungen bei 2 925 cm^{-1} (-NH-)

1 590 cm^{-1} (C=C)

Mischschmp.: keine Depressionen mit authentischem Triphenylformazan

Umsetzung von 9 mit TTC unter modifizierten Bedingungen

500 mg (0.0026 mol) **9** wurden in 20 ml absol. Methanol gelöst und unter Stickstoff, Eiskühlung und Ausschluß von Licht magnetisch gerührt. Dem Ansatz wurden 1.0 g (0.003 mol) TTC in 10 ml absol. Methanol und darauf 1.67 g (0.004 mol) 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung zugegeben. Der Ansatz wurde 3 Std. gerührt. Neben geringen Mengen an Zersetzungsprodukten war dc keine Umsetzung nachweisbar, weder

die Bildung des Diketons **9a**, noch die Bildung von Triphenylformazan **2**, so daß das Methanol i.Vak. abgezogen, der Rückstand in wenig Benzol / Essigester (8 + 2) aufgenommen, und zur Abtrennung der Ausgangsverbindung von den Nebenprodukten über einer Kieselgelsäule fraktioniert wurde (Kieselgelmenge: 18 g, Länge der Säule: 10 cm, ϕ der Säule: 1 cm, Elutionsmittel: Benzol / Essigester 8 + 2, Tropfenfolge: ca. 20 / Min.). Die vereinigten Fraktionen, die die Ausgangsverbindung enthielten, wurden nach dem Trocknen i.Vak. abgezogen. Kristallisation des Rückstandes aus Äther / Petroläther.

Ausbeute: 400 mg (80% d. Einwaage) **9**

DC: einheitlich, $R_f = 0.7$ (Fließmittel II)

IR-Spektrum (KBr): deckungsgleich mit dem Spektrum von authentischem Material **9**

Mischschmp.: keine Depression

Umsetzung von **10** mit TTC in methanolischer Lösung

1.0 g (0.004 mol) **10** wurden unter modifizierten Bedingungen mit 1.51 g (0.0045 mol) TTC in 30 ml absol. Methanol gelöst und der Ansatz mit 2 g (0.0048 mol) 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung versetzt. Nach 3 stdg. magnetischen Rühren war dc keine Umsetzung zu erkennen, so daß wie bei der Umsetzung von **9** mit TTC unter modifizierten Bedingungen beschrieben, aufgearbeitet wurde. Kristalle aus Chloro-

form / Petroläther.

Ausbeute: 680 mg (68% d.Einwaage) **10**

DC: einheitlich, $R_f = 0.05$ (Fließmittel II)

IR-Spektrum (KBr): deckungsgleich mit dem Spektrum von **10**

Mischschmp.: keine Depression

Umsetzung von **11** mit TTC in methanolischer Lösung

500 mg (0.004 mol) **11** in 20 ml absol. Methanol wurden mit 1.5 g (0.0045 mol) TTC in 10 ml absol. Methanol versetzt, und der Ansatz mit 2 g (0.0048 mol) 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung alkalisiert. Da nach 3 stdg. Reaktionszeit unter modifizierten Bedingungen keine Umsetzung bis auf teilweiser Polymerisation nachzuweisen war, wurde wie bei der Umsetzung von **9** mit TTC in methanolischer Lösung beschrieben, aufgearbeitet. Kristalle aus Äther.

Ausbeute 150 mg (30% d.Einwaage) **11**

DC: einheitlich, $R_f = 0.1$ (Fließmittel III)

IR-Spektrum (KBr): deckungsgleich mit dem Spektrum von **11**

Mischschmp.: keine Depression

Prüfung der Reaktivität der Diketone 9a, 10a und 11a mit TTC
unter modifizierten Bedingungen

Je 200 mg der Diketone in 20 ml absol. Methanol gelöst, wurden mit äquimolaren Mengen von TTC und 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung unter modifizierten Bedingungen 30 Min. magnetisch gerührt. Obwohl keine Triphenylformazanbildung zu erkennen war, konnten in den sich nach Zugabe der quartären Base braun färbenden Ansätzen der Diketone **9a** und **11a** nach 15 bzw. 20 Min. die eingesetzten Diketone nicht mehr nachgewiesen werden. Lediglich im Ansatz des Diketons **10a** war nach 30 Min. die Ausgangsverbindung noch teilweise erhalten. Nach Zugabe von 200 ml Wasser wurde zur Isolierung des Diketons **10a** mit viel Äther extrahiert, die org. Phase mit Wasser neutral gewaschen und nach dem Trocknen i.Vak. entfernt. Umkristallisation des Rückstandes aus Chloroform / Petroläther.

Ausbeute: 180 mg (90% der Einwaage) **10a**

DC: einheitlich, $R_f = 0.55$ (Fließmittel II)

IR-Spektrum (KBr): deckungsgleich mit dem Spektrum von **10a**

Mischschmp.: keine Depression

Reinigung des Allethrins®

5 g technisches Handelsprodukt Allethrin® wurden bis zur DC-Reinheit i. Vak. mehrfach fraktioniert destilliert. Hellgelbes Öl.

Ausbeute: 4.2 g (84% d.Einwaage) Sdp.: 135 - 140° C
bei 0.02 Torr
(Lit.⁹⁾: 140° C
bei 0.01 Torr)

DC: einheitlich, $R_f = 0.87$ (Fließmittel III)

IR-Spektrum (CHCl_3):

Valenzschwingungen bei $1\,695\text{ cm}^{-1}$ (Ester)
 $1\,645\text{ cm}^{-1}$ (C=O)

Mol.-Masse (massenspekttr.): Gef.: 302

$$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3 \quad (302.4)$$

Reaktion von Allethrin® mit TTC unter modifizierten Bedingungen

1.5 g (0.005 mol) Allethrin® in 20 ml absol. Methanol wurden unter Stickstoff, Eiskühlung und Ausschluß von Licht mit 2 g (0.006 mol) TTC versetzt und der Ansatz mit 2.5 g (0.006 mol) 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung alkalisiert, wobei sich der Ansatz sofort braun verfärbte. Nach 1 stdg. magnetischem Rühren konnte keine Triphenylformazanbildung beobachtet werden, weshalb der Ansatz aufgearbeitet wurde.

Nach Zugabe von 100 ml Wasser wurde 5mal mit insgesamt 300 ml Äther extrahiert, wobei im Licht geringe Triphenylformazanbildung einsetzte. Die schwach rotbraune org. Phase wurde nach dem Trocknen i.Vak. abgezogen und das anfallende ölige Rohprodukt (620 mg) dc untersucht. Das aus mehreren Substanzen bestehende Gemisch wurde zur Abtrennung des Hauptproduktes säulenchromatographisch aufgearbeitet (Kieselgelsäule, Kieselgelmenge: 65 g, Länge der Säule: 50 cm, ϕ der Säule: 1.5 cm, Elutionsmittel: Benzol / Essigester 8 + 2, Tropfenfolge: ca. 20 / Min.). Umkristallisation des nach Abziehen des Elutionsmittels erstarrenden Hauptproduktes aus Äther in der Kälte. Weiße Nadeln 34.

Ausbeute: 120 mg

Schmp.: 60 - 61° C

(Lit.⁵⁴): 66 - 68° C)

DC: einheitlich, $R_f = 0.65$ (Fließmittel II)

IR-Spektrum (KBr):

Valenschwingungen bei 1 765 cm^{-1} (C=O)

1 675 cm^{-1} (C=C)

Mol.-Masse (massenspekt.):

Gef.: 268

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (268,4)

Ber.: C 80.55 H 7.51

Gef.: C 80.38 H 7.54

54) F.B. La Forge, N. Green und M.S. Schechter, J.Am.Chem.Soc.

Nach dem Ansäuern der ausgeätherten alkalischen Phase mit 3 N HCl wurde ebenfalls mit 300 ml Äther erschöpfend extrahiert. Von der hellgelben org. Phase wurde nach dem Trocknen i. Vak. das Lösungsmittel entfernt und das ölige Rohprodukt (540 mg) dc untersucht. Zur Reinigung des aus zwei Produkten bestehenden Gemisches und zur Isolierung des Hauptproduktes wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (Kieselgelsäule, Kieselgelmenge: 65 g, Länge der Säule: 50 cm, ϕ der Säule: 1.5 cm, Elutionsmittel: Benzol / Essigester 8 + 2, Tropfenfolge: ca. 20 / Min.). Umkristallisation der DL-cis-trans-Chrysanthemumsäure (33) aus n-Hexan. Weiße Nadeln.

Ausbeute: 732 mg (87% d.Th.)

Schmp.: 43 - 45° C

DC: $R_f = 0.51$ (Fließmittel II)

IR-Spektrum (KBr):

Valenzschwingungen bei 2 920 cm^{-1} (OH)

1 675 cm^{-1} (C=C)

^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]$ Benzol): siehe theoret. Teil

Mol.-Masse (massenspektr.):

Gef.: 168

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (168.2)

Ber.: C 71.41 H 9.59

Gef.: C 71.04 H 9.37

Darstellung von 3,20-Dioxo-4-pregnen-21-säure (5)³⁾

990 mg (0.003 mol) des Oxycorticosteron (3) wurden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und zu einer Mischung von 1.18 g (0.0035 mol) TTC in 20 ml Methylenchlorid und 6 g 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung gegeben. Der Ansatz wurde unter Standardbedingungen 1 Std. magnetisch gerührt. Danach wurde die org. Phase 3mal mit 5proz. Natriumhydrogencarbonat und 2mal mit 50 ml 1 N NaOH ausgeschüttelt. Die vereinigten alkalischen Extrakte wurden mit Äther formazanfrei gewaschen, mit 3 N HCl angesäuert und mit viel Essigester extrahiert. Nach Abziehen des getrockneten Lösungsmittels i.Vak. wurde ein kristallines Rohprodukt erhalten. Umkristallisation aus Chloroform / Petroläther. Weiße Nadeln.

Ausbeute: 450 mg (44% d.Th.) . Schmp.: 180 - 182° C

(Lit.³⁾: 180 - 185° C)

DC: einheitlich, $R_f = 0.02$ (Fließmittel IX)

Umsetzung von 5 mit Diazomethan in methanolischer Lösung zu 6³⁾

345 mg (0.001 mol) 5 wurden in 30 ml absol. Methanol gelöst und mit ätherischer Diazomethanlösung im Überschuß (100 ml) versetzt. Sofortige N₂-Entwicklung zeigte die beginnende Umsetzung an. Nach 2.5 stdg. Stehen bei Raumtemperatur wurde überschüssiges Diazomethan durch Zugabe von 1 ml HCOOH zer-

stört und die Lösungsmittel i.Vak. abgezogen. Umkristallisation aus Essigester. Weiße Nadeln 6.

Ausbeute: 270 mg (72% d.Th.)

Schmp.: 162 - 164° C

(Lit.³⁾: 160 - 164° C

DC: einheitlich, $R_f = 0.65$ (Fließmittel IX)

IR-Spektrum (KBr):

Valenzschwingungen bei 1 745 cm^{-1} (Ester)

1 680 cm^{-1} (C=O)

1 615 cm^{-1} (C=C)

Nahes IR-Spektrum (CCl_4):

Banden bei 6 068 cm^{-1} und 4 525 cm^{-1} (Dreiringmethylengruppe)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$): siehe theoret. Teil

UV-Spektrum (CH_3OH):

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} = 241 \text{ nm}$, $\log \epsilon = 4.22$ (En-on)

Mol.-Masse (massenspektr.):

Gef.: 372

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (372.5)

Darstellung von 3,20-Dioxo-4-pregnen-21-säure-methylester (35)³⁾

100 mg (0.0003 mol) 5 wurden in 50 ml frisch bereiteter ätherischer Diazomethanlösung unter heftiger N_2 -Entwicklung gelöst. Nach 30 minütigem Stehen bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen. Umkristallisation aus Essigester. Weiße Nadeln.

Ausbeute: 88 mg (82% d.Th.)

Schmp.: 137 - 139° C

(Lit.³⁾: 136 - 139° C)

DC: einheitlich, $R_f = 0.75$ (Fließmittel IX)

IR-Spektrum (KBr):

Valenzschwingungen bei 1 730 cm^{-1} (Ester)

1 665 cm^{-1} (C=O)

1 615 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3):

$\delta = 0.50 - 2.75$ ppm (Multipllett, 20 H, Steroidgerüstprotonen);

0.75 (Singulett, 3 H, 18- CH_3); 1.24 (Singulett, 3 H, 19- CH_3);

4.01 (Singulett, 3 H, Estermethylprotonen); 6.01 (Singulett,

1 H, olefin. Proton)

UV-Spektrum (CH_3OH):

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} = 241$ nm, $\log \epsilon = 4.25$ (En-on)

Mol.-Masse (massenspekt.)

Gef. 358

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (358.5)

Umsetzung von 20,20-Methylenoxy-3-oxo-4-pregnen-21-säure-
methylester (6) mit Natriumcyanid

80 mg (0.0002 mol) **6** wurden mit 10 mg (0.0002 mol) Natriumcyanid in 2 ml Dimethylformamid am Rückfluß bei 110° C erhitzt³⁹⁾. Im DC des Ansatzes konnte nach 3 Std. keine Ausgangsverbindung mehr nachgewiesen werden, dafür waren zahlreiche Nebenprodukte gebildet worden, ohne daß ein Hauptprodukt zu

erkennen war. Daher mußte auf weitere Aufarbeitung verzichtet werden.

Reaktion von 6 mit Perjodsäure in Aceton⁴⁰⁾

40 mg (0.0001 mol) **6** in 5 ml Aceton p.a. wurden mit 10 mg Perjodsäure in 1 ml Wasserversetzt. Der Ansatz wurde unter magnetischem Rühren 30 Min. am Rückfluß bei 60° C erhitzt. Nach dem Abkühlen fiel ein heller amorpher Niederschlag aus, der dc aus praktisch unveränderter Ausgangsverbindung bestand. Umkristallisation aus Essigester. Weiße Nadeln.

Ausbeute: 28 mg (70% d.Einwaage)

Schmp.: 162 - 164° C

DC: einheitlich, $R_f = 0.65$ (Fließmittel IX)

IR-Spektrum (KBr): deckungsgleich mit dem Spektrum von **6**

Mischschmp.: keine Depression

In dem Filtrat des Reaktionsansatzes konnte Formaldehyd einwandfrei nachgewiesen werden⁴²⁾.

Umsetzung von 6 mit Perjodsäure in ätherischer Lösung⁴¹⁾

110 mg (0.0003 mol) **6** wurden in 30 ml absol. Äther bei Raumtemperatur unter magnetischem Rühren mit 70 mg Perjodsäure, in 20 ml absol. Äther suspendiert, versetzt, wobei sich der

Ansatz nach 10 minütiger Reaktionszeit trübte und eine schwach Rosafärbung aufwies. Nach 24 stdg. magnetischem Rühren wurde der Ansatz mit insgesamt 30 ml Wasser extrahiert, um darin Formaldehyd nachzuweisen.

Die Prüfung auf Formaldehyd wurde wie folgt durchgeführt⁴²⁾: Die wäßrige Extraktionsphase wurde in eine kleine Destillationsapparatur überführt, durch die N_2 -Gas die Untersuchungslösung durchspudelte. Unter vorsichtigem Erwärmen auf dem Wasserbad auf $25^{\circ}C$, wobei der Vorstoß der Destillationsapparatur in eine durch Eis gekühlte, wäßrige Vorlage tauchte, wurde ein Teil des in Wasser gelösten Äther-Formaldehydgemisches vom Trägergas in die Vorlage überführt, in der Formaldehyd nachgewiesen wurde. Zur besseren Beurteilung der Analysenergebnisse und der analytischen Methode wurden Vergleichsproben vorbereitet, welche die bei obiger Reaktion entstandenen Mengen Formaldehyd enthielten und mit den Ergebnissen aus der Reaktion von 6 mit Perjodsäure verglichen.

In der ätherischen Phase konnte ebenfalls einwandfrei Formaldehyd nachgewiesen werden, obwohl das DC aus der eingesetzten Verbindung nur Spuren einer Verunreinigung zeigte. Nach dem Neutralwaschen und Trocknen der org. Phase wurde das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen. Umkristallisation des Rohproduktes aus Essigester. Weiße Nadeln.

Ausbeute: 81 mg (73% d.Einwaage) Schmp.: 162 - 163° C

DC: einheitlich, $R_f = 0.65$ (Fließmittel IX)

IR-Spektrum (KBr): deckungsgleich mit dem Spektrum von 6

Mischschmp.: keine Depression

Hydrolyse von 6 zu 20-Hydroxy-20-hydroxymethyl-3-oxo-4-pregnen-21-säure-methylester (36)⁴³⁾

300 mg (0.0008 mol) 6 wurden in 5 ml Tetrahydrofuran, das über basischem Aluminiumoxid (Akt.-Stufe I) von Peroxiden befreit worden war, gelöst und bei Raumtemperatur mit 4 ml einer wäßrigen 3 N HClO₄ versetzt. Der Ansatz wurde insgesamt 6 Tage magnetisch gerührt, anschließend mit 50 ml Wasser verdünnt und mit insgesamt 150 ml Äther portionsweise extrahiert. Die gesammelten Ätherextrakte wurden zuerst mit 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, darauf mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. verblieben 320 mg hellgelbes Öl, das dc neben dem Hauptfleck ($R_f = 0.15$, Fließmittel) geringe Nebenprodukte ($R_f = 0.98 - 0.96$ und $0.12 - 0.08$) enthielt, so daß das Öl in wenig Elutionsmittel gelöst, säulenchromatographisch aufgearbeitet wurde (Kieselgel, Kieselgelmenge: 50 g, Länge der Säule: 40 cm, ϕ der Säule 1.5 cm, Elutionsmittel: Methylenchlorid / Essigester 8 + 2, Tropfenfolge: ca. 20 / Min., Fraktionsvolumen: 3 ml) (Vergl. Abb. 13).

Die Fraktionen 1 - 22 enthielten die Nebenprodukten mit den R_f -Werten 0.98 - 0.96 und wurden nicht weiter untersucht. Nach 35 Leerfraktionen, war in den Fraktionen 36 - 54 das Hauptprodukt rein enthalten. Die Fraktionen 55 - 65 waren Mischfraktionen und enthielten neben geringen Mengen des Hauptproduktes überwiegend die Nebenprodukte mit den geringeren R_f -Werten. Ab Fraktion 66 war dc das Hauptprodukt der Hydrolyse nicht mehr nachweisbar. Nach Abziehen des Lösungsmittels der vereinigten Fraktionen 36 - 54 konnte eine weiße, amorphe Substanz gewonnen werden. Umkristallisation aus Essigester. Weiße Nadeln.

Ausbeute: 180 mg (58% d.Th.)

Schmp.: 179 - 180° C

DC: einheitlich, $R_f = 0.15$ (Fließmittel IX)

IR-Spektrum (KBr):

Valenzschwingungen bei 3 500 - 3 400 cm^{-1} (OH)

1 725 cm^{-1} (Ester)

1 660 cm^{-1} (C=O)

1 610 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3): siehe theoret. Teil

UV-Spektrum (CH_3OH):

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} = 241 \text{ nm}$, $\log \epsilon = 4.20$ (En-on)

Mol.-Masse (massenspektr.):

Gef.: 390

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (390.5)

Ber.: C 70.74 H 8.78

Gef.: C 70.51 H 8.93

Umsetzung von 36 mit Trichloracetylisocyanat zu 3/⁴⁴

Für die ^1H -NMR-Spektroskopie wurden zu einer Lösung von 40 mg (0.001 mol) 36 in 0.7 ml Deuteriochloroform in einem NMR-Meßröhrchen zunächst 19 mg (0.0001 mol) Trichloracetylisocyanat getropft und der Verlauf der Umsetzung ^1H -NMR-spektroskopisch verfolgt. Bereits nach 10 Min. war die Reaktion an der primären alkoholischen Gruppe beendet. Nachdem weitere 21 mg (0.0001 mol) des Reagenzes zugetropft worden waren, wurde in Abständen von 10 - 20 Min. die Reaktion an der tert. alkoholischen Gruppe beobachtet. Nach 120 Min. konnte die vollständige Umsetzung von 36 mit Trichloracetylisocyanat festgestellt werden.

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3):

δ = 0.60 - 2.67 ppm (Multipllett, 20 H, Steroidgerüstprotonen); 0.86 (Singulett, 3 H, 18- CH_3); 1.19 (Singulett, 3 H, 19- CH_3); 3.83 (Singulett, 3 H, Estermethylprotonen); 4.88 (Singulett, 2 H, Methylenprotonen); 5.73 (Singulett, 1 H, olefin. Proton); 8.91 (Singulett, 1 H, -NH-, austauschbar); 9.07 (Singulett, 1 H, -NH-, austauschbar).

Nachdem i.Vak. bei 30° C das Lösungsmittel abgezogen war, wurde das kristalline Rohprodukt in wenig Äther / Petroläther aufgenommen und in der Kälte umkristallisiert. Weiße Nadeln.

Ausbeute: 25 mg

Schmp.: 133 - 134° C

(Zers.)

DC: zwei Hauptprodukte, $R_f = 0.83$ (37) und $R_f = 0.70$ (38)
(Fließmittel I)

IR-Spektrum: (KBr):

Valenzschwingungen bei 3 400 cm^{-1} (-NH-)

1 730 cm^{-1} (Ester)

1 650 cm^{-1} (C=O)

820 cm^{-1} (C-Cl)

Versuch einer säulenchromatographischen Trennung von 37 und 38

300 mg eines Gemisches von 37 und 38 aus mehreren Ansätzen wurden in wenig Elutionsmittel gelöst auf eine vorbereitete Kieselgelsäule gebracht (Kieselgelmenge: 50 g, Länge der Säule: 20 cm, ϕ der Säule 2 cm, Elutionsmittel: Aceton / Petroläther 3 + 7, Tropfenfolge: ca. 20 / Min., Fraktionsvolumen: 3 ml).

Ab der Fraktion 13 konnte dc die eingesetzte Verbindung nachgewiesen werden, ohne daß eine Trennung erfolgt war. Bis zur Fraktion 16 wurde dc nur das eingesetzte Substanzgemisch erkannt. Die folgenden Fraktionen bis 22 zeigten neben dem zu trennenden Gemisch immer stärker werdende Schwanzbildung und einige neue, z.T. fluoreszierende Nebenprodukte. Ab der Fraktion 23 war die eingesetzte Substanz dc nicht mehr nachzuweisen. Das Elutionsmittel der vereinigten Fraktionen 13 - 19 wurde

i.Vak. abgezogen und der Rückstand aus Äther / Petroläther umkristallisiert. Die Isolierung von **37** und **38** in reiner Form mißlang.

Ausbeute: 160 mg (53% d.Einwaage) Schmp.: 133 - 134° C
(Zers.)

DC: identisch mit dem DC aus der Umsetzung von **36** mit Trichlor-acetylisocyanat.

Versuch der Trennung von **37** und **38** mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie

300 mg Substanzgemisch wurden in 3 ml Methanol p.a. aufgenommen und bandenförmig auf insgesamt 20 vorbereitete Kieselgelplatten aufgetragen. Nach Entwicklung der DC-Platten im Fließmittel I, wurden die getrennten Substanzbanden von den Glasplatten abgenommen, das anfallende Kieselgel-Substanzgemisch auf Glasfilterfritten gebracht und sofort mit Methanol gewaschen. Nach Abziehen des Elutionsmittels i.Vak. bei 35° C wurden die Rückstände zur Kontrolle dc untersucht. Es zeigte sich, daß die isolierte Substanz **37** bereits wieder unter Ausbildung des Nebenproduktes **38** und einigen weiteren Produkten zerfallen war. Die isolierte Substanz **38** war ebenfalls uneinheitlich und zeigte Schwanzbildung mit mehreren Zersetzungsprodukten.

Elementaranalyse des Gemisches von 37 und 38

Nach 3maliger Umkristallisation Äther / Petroläther wurde das Substanzgemisch elementaranalytisch untersucht.

Berechnung für das "Diurethan" 37

$C_{29}H_{34}N_2O_9Cl_6$ (767.3) Ber.: C 45.39 H 4.47 N 3.65 Cl 27.72

Ber.: C 45.39 H 4.47 N 3.65 Cl 27.72

Gef.: C 48.80 H 5.20 N 3.95 Cl 20.63

Berechnung für das "Mono-Urethan" 38

$C_{26}H_{32}NO_6Cl_3$ (560.9)

Ber.: C 55.67 H 5.75 N 2.49 Cl 18.96

Berechnung für die annähernde Zusammensetzung des Gemisches
37 und 38 im Verhältnis 60 : 40

$C_{27.8}H_{33.2}N_{1.6}O_{13.2}Cl_{24.2}$

Ber.: C 48.71 H 4.84 N 3.72 Cl 24.85

Gef.: C 48.80 H 5.20 N 2.95 Cl 20.63

Spaltung von 36 mit Perjodsäure zu 35⁴⁵⁾

80 mg (0.0002 mol) 36 in 3 ml peroxidfreiem Tetrahydrofuran wurden mit 30 mg Perjodsäure in 1 ml Wasser bei Raumtemperatur versetzt und der Ansatz 15 Min. magnetisch gerührt. Das DC zeigte vollständige Umsetzung und die Bildung des Methyl-

esters 35 an. Der Ansatz wurde mit 30 ml Wasser verdünnt und mit Äther erschöpfend extrahiert. In der verbleibenden wäßrigen als auch in der ätherischen Phase konnte, wie bei der Umsetzung von 6 mit Perjodsäure in ätherischer Lösung beschrieben, Formaldehyd nachgewiesen werden⁴²⁾. Zur Kontrolle durchgeführte Blindversuche mit Tetrahydrofuran und Perjodsäure erbrachten keinen positiven Formaldehydnachweis. Nach dem Trocknen der gemeinsamen Ätherextrakte wurde das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Umkristallisation des Rohproduktes aus Essigester. Weiße Nadeln.

Ausbeute: 64 mg (89% d.Th.)

Schmp.: 137 - 138° C

DC: einheitlich, $R_f = 0.75$ (Fließmittel IX)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): deckungsgleich mit dem Spektrum von 35 aus der Umsetzung von 5 mit Diazo+
methan in ätherischer Lösung.

Mischschmp.: keine Depression

H L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. A.W. Nineham, Chem.Rev. **55**, 355 (1955)
2. D. Schittenhelm, Dissertation Tübingen 1968
3. H. Möhrle und D. Schittenhelm, Pharm.Ztg. **112**, 1400 (1967)
4. R. Wegler, Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1970)
5. M. Miyano, C.R. Dorn und R.A. Mueller, J.Org.Chem. **37**, 1810 (1972)
6. F.S. Alvarez, D. Wren und A. Prince, J.Am.Chem.Soc. **94**, 7823 (1972)
7. Ch.J. Sih, R.G. Salomon, P. Price, G. Peruzzoti und R. Sood, Chem.Comm. **1972**, 240
8. L. Crombie, P. Hemseley und G. Pattenden, J.Chem.Soc.C **1969**, 1016
9. M. Vandewalle und E. Madeleyn, Tetrahedron **26**, 3551 (1970)
10. M.S. Schechter, N. Green und F.B. La Forge, J.Am.Chem.Soc. **71**, 3165 (1949)
11. H. Hunsdiecker, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **75**, 455 (1942)
12. M. Elliott, N.F. Janes und M.C. Payne, J.Chem.Soc.C **1971**, 2548
13. Ziegler, A. Späth, E. Schaaf, W. Schuhmann und E. Winkelmann, Justus Liebigs Ann.Chem. **551**, 80 (1942)
14. A.P. Phillips und J. Mentha, J.Am.Chem.Soc. **78**, 140 (1956)

15. E. Hecker, Verteilungsverfahren im Laboratorium, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße (1955)
16. H. Lund, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **67**, 935 (1934)
17. B. Riegel und W.M. Lilienfeld, J.Am.Chem.Soc. **67**, 1273 (1945)
18. R.C. Elderfield, Heterocyclic Compounds Vol. V, 472
19. O.N. Witt, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **48**, 743 (1915)
20. F. Micheel, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **70**, 1862, Fußnote 1 (1937)
21. L.F. Fieser und M. Fieser, Reagents for org. Synthesis, John Wiley and Sons INC., New York-London-Sydney 1967, 142
22. O. Meth-Cohn, H. Suschitzky und M.E. Sutton, J.Chem.Soc.C **1968**, 1722
23. H.J. Hediger, Infrarotspektroskopie, Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt/Main 1971, Seite 97
24. G. Dultz, Dtsch.Apoth.-Ztg. **101**, 1339 (1961)
25. B. Jámbor, Nature (London) **173**, 774 (1954)
26. B. Jámbor, Agrochem.Talajtan **5**, 89 (1956)
27. K. Lorentz und H. Hoffmeister, Mikrochem.Acta **6**, 1062 (1966)
28. F.B. La Forge, N. Green und M.S. Schechter, J.Am.Chem.Soc. **74**, 5392 (1952)
29. H.M. Hutton und T. Schaefer, Can.J.Chem. **40**, 875 (1962)
30. E.F. Salim, P.E. Manni und J.E. Sinsheimer, J.Pharm.Sci. **53**, 391 (1964)
31. H.J. Roth und H. Möhrle, Arch.Pharm. (Weinheim) **297**, 58 (1964)
32. C.F. Koelsch und T.A. Geissman, J.Org.Chem. **3**, 480 (1938)
33. E. Müller und M. Bauer, Justus Liebigs Ann.Chem. **654**, 92 (1962)

33. E. Müller und M. Bauer, Justus Liebigs Ann.Chem.
654, 92 (1962)
34. H. Suhr, Anwendung der kernmagnetischen Resonanz, Springer
Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1965
35. Gillam and Stern's, Introduction to Electronic Absorption
Spectroscopy in Organic Chemistry, Edward Arnold (Publishers)
LTD London 1970
36. P.G. Gassmann und F.V. Zalar, J.Org.Chem.
31, 166 (1966)
37. H. Weitkamp und F. Korte, Tetrahedron **20**, 2125 (1964)
38. M.A. Khuddus und D. Swern, Tetrahadron Lett. **1971**, 411
39. C.E. Cook, R.C. Corley und M.E. Wall, J.Org.Chem.
33, 2789 (1968)
40. L.F. Fieser und J. Rajagopalan, J.Am.Chem.Soc.
71, 3938 (1948)
41. L.F. Fieser und M. Fieser, Reagents for Org. Synthesis,
John Wiley and Sons INC., New York-London-Sydney 1967, 809
42. W. Friese und F. Richtsteiger, Pharm.Zentralhalle Dtschl.
81, 85 (1940)
43. G.I. Poos, G.E. Arth, R.E. Beyler und L.H. Sarrett,
J.Am.Chem.Soc. **75**, 422 (1953)
44. V.W. Goodlett, Anal.Chem. **37**, 431 (1965)
45. M. Malaprade, Bull.Soc.Chim.Fr. **43**, 683 (1928)
46. W.E. Bachmann und Ch.H. Boatner, J.Am.Chem.Soc.
58, 2097 (1936)

47. A. Roedig in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie
V/4, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1960, 221
48. M. Sutter und E. Schlittler, *Helv.Chim.Acta* **30**, 403 (1947)
49. H. Metzner, *Justus Liebigs Ann.Chem.* **298**, 374 (1897)
50. E.P. Kohler und A.H. Blatt, *J.Am.Chem.Soc.*
50, 504 (1928)
51. H.E. Zaugg, *J.Am.Chem.Soc.* **68**, 2492 (1946)
52. K.v. Auwers und E. Auffenberg, *Ber.Dtsch.Chem.Ges.*
50, 929 (1917)
53. M. Busch und H. Pfeiffer, *Ber.Dtsch.Chem.Ges.*
59, 1162 (1926)
54. F.B. La Forge, N. Green und M.S. Schechter, *J.Am.Chem.Soc.*
74, 5392 (1952)

LEBENS LAUF

Am 20. September 1945 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Horst Wittstock und seiner Ehefrau Tina, geb. Bauer, in Berlin geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule von 1952 bis 1958 kam ich anschließend auf das Paul-Natorp-Gymnasium, an dem ich 1965 die Reifeprüfung ablegte.

Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Blitz-Apotheke, Berlin, bestand ich im März 1967 die Pharmazeutische Vorprüfung.

Seit dem Sommersemester 1968 studierte ich am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin und legte dort im Mai 1971 das Pharmazeutische Staatsexamen ab.

Im Juni 1971 begann ich unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. H. Möhrle mit der Abfassung der vorliegenden Dissertation. Seit dieser Zeit bin ich als wissenschaftlicher Assistent tätig.

Dissertationsdruck
GmbH & Co. KG.

Schadel & Wehle

86 Bamberg · Hohe-Kreuz-Str. 9b · Tel. 0951/21617[5 4414]